Aus der Abteilung für Stoffwechselkrankheiten und Ernährungsstörungen
des Wiener Städtischen Krankenhauses Wien-Lainz
Vorstand: Primarius Dr. F. W. Lapp

Über die Beziehungen zwischen Blutzucker und Magenfunktion

Beiträge zur Wirkungsweise des Depot-Insulins auf die Magensaftproduktion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Medizinischen
Doktorgrades an der Friedrich-
Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von
Heinrich Mohr
aus Frankfurt/Main-Griesheim

Tag der Promotion: 29. Mai 1941

Druck: Buchdruckerei Hanns Michel, Berlin NW 7 Marienstraße 11

M 75

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

*

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. Brentano
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

Die Frage der Zusammenhänge zwischen Blutzuckerkurve und Magentätigkeit ist von jeher großem Interesse begegnet.

Die ersten Autoren, die bei Blutzuckerabfall Steigerung der Säure- und Saftbildung des Magens sowie Zunahme der Motilität feststellten — Erscheinungen, die exogen durch Insulin hervorgerufen wurden — waren La Barre, C. de Cespedes, P. F. Meyer, W. Wichmann, G. Gatzweiler, D. Jahn, R. Roholm, Lapp und Dibold.

Von den Untersuchungen dieser Autoren ausgehend bewiesen erstmalig Kalk und Meyer, daß der sekretionssteigernde Effekt des Insulins abhängt von dem Vorhandensein einer Hypoglyklämie und daß er auf diese zurückzuführen ist. La Barre rief 1937 durch Entleberung beim Eckfistelhund Hypoglykämie hervor, die Steigerung der Magensäureproduktion zur Folge hatte. Den endgültigen Beweis des Zusammenhangs Blutzucker-Magen erbrachte er dann durch sein bekanntes Tierexperiment, in dem er das Hirn eines Hundes mit dem hypoglykämischen Blut eines anderen Hundes durchspülte und gesteigerte Magensaftsekretion und erhöhte Motilität sah. Diese Erscheinungen hörten auf, wenn er das Hundehirn mit normalem Blut durchspülte und traten bei erneuter Zufuhr von hypoglykämischem Blute wieder auf. Es war durch dieses Experiment eindeutig erwiesen, daß die Abhängigkeit zwischen Blutzucker und Magen einmal sich äußert in Funktionssteigerung des Magens bei fallender Blutzuckerkurve und außerdem war nachgewiesen, daß diese Regulation zentral über die Vaguskerne im Thalamus und Hypothalamus erfolgt.

Die obenangedeutete Entwicklung der Klärung der Zusammenhänge zwischen den Faktoren Blutzucker und Magenfunktion hat in den letzten 6—8 Jahren eine Reihe von Arbeiten gezeitigt, deren Referierung nach Sachgebiet und der Zeit ihres Erscheinens mit der Zusammenfassung der gemeinsam festgestellten Übereinstimmungen und der Widersprüche einen guten Überblick über den derzeitigen Stand des diskutierten Themas zu geben vermag.

Die Themen, über die in den letzten Jahren Veröffentlichungen erschienen, ordnen sich nach folgenden Gesichtspunkten:

I. **Magenmotorik und Blutzucker.**

II. **Hypoglykämisierende Faktoren im Magen-Darm-Kanal.**

III. **Einfluß von Magen- und Duodenalsondierungen auf den Blutzucker.**

IV. **Alimentäre Beeinflussung von Blutzucker und Magentätigkeit.**

V. **Blutzuckernüchternwerte, Tagesprofil und Ablauf der Magentätigkeit bei Gesunden und Kranken.**

VI. **Blutzucker bei inneren Erkrankungen, insbesondere denen des Magen-Darm-Kanals.**

VII. **Zentralnervöse Steuerung als Ätiologie der Beziehung Blutzucker-Magen.**

VIII. **Insulinwirkung auf Blutzucker und Magen.**

I. Zur Frage Magenmotorik und Blutzucker

stellten 1937 Sucic und Hahn Untersuchungen an 27 Patienten an. Es wurde ihnen Glucose oral und mit der Duodenalsone verabreicht. Bei normalen und erhöhten Säurewerten des Magens fanden sich nach oraler Verabreichung der Glucose niedrigere Blutzuckerwerte als bei herabgesetzten Säurewerten oder Anacidität. Der Verlauf der Blutzuckerkurve war aber auch abhängig von der Magenentleerung, die in einem hyp- oder anaciden Magen viel schneller vor sich ging als in einem normalen oder hyperaciden. Dagegen fand sich keine Veränderung der Blutzuckerkurve bei verschiedenen Säurewerten, wenn die Glucose durch die Duodenalsonde verabreicht wurde.

Diese Beobachtungen ließen die Autoren zu der Annahme kommen, daß die Blutzuckerkurve beeinflußt werden kann durch die Entleerungszeit des Magens, die wiederum durch den Säuregehalt gesteuert ist.

Im Jahre 1938 stellte nun Monauni an Hand seiner Untersuchungen über die objektiven Faktoren bei Hunger und Sattsein durch Röntgenuntersuchungen und Blutzuckerbestimmungen eindeutige Tatsachen fest.

Es wurde zunächst der Magentonus im Nüchternzustand beobachtet. Dabei registrierte man den Tonus, den die Magenwand beim raschen Trinken der ersten Portion der Kontrastmahlzeit zeigte. Monauni sah unter 61 Fällen Ortho- und Hypotonie der Pylorus, die zum Teil mit Hypertonie, zum Teil mit Hypotonie der Magenwand verbunden war. Es konnte keine Beziehung zwischen Nüchternblutzuckerwerten und Magentonus im Sinne einer Zuordnung der einzelnen Faktoren festgestellt werden.

In gewissen Fällen zeigte sich Hypoglykämie (65 mg %). Dies waren Fälle mit Hypertonus des Pylorus und der Magenwand.

Höhere Blutzuckerwerte (85 mg %) zeigten sich bei Hypertonie des Pylorus, verbunden mit Hypotonie der Magenwand.

Wurde zuckerhaltiger Bariumbrei als Kontrastmittel gegeben, so fanden sich 5 verschiedene Reaktionstypen:

1. Kurze Hyperglykämie, kurze Entleerungszeit (bei Magengesunden),
2. Lange Hyperglykämie, lange Füllungszeit (bei Gastritis, aber auch bei Gesunden),
3. Kurze Hyperglykämie, duodenale Sturzentleerung (bei Duodenalerkrankungen),
4. Sturzentleerung mit langdauernder Hyperglykämie (bei Subacidität und Achylie),
   — Die Hyperglykämie hielt auch nach der Magenentleerung noch an. —
5. Entleerungsverzögerung, kurze Hyperglykämie (bei Atonie).

Bei Vergleich der Typen 1 und 2 könnte man an einen Parallelismus zwischen Hyperglykämiedauer und Magenmotorik denken in dem Sinne, daß kurze Hyperglykämie und kurze Entleerungszeit einerseits und lange Hyperglykämie und lange Entleerungszeit andererseits miteinander kombiniert seien. Dagegen zeigen die Formen 3—5, daß dieser Parallelismus doch nicht besteht.

Monauni überprüfte weiter durch intravenöse Verabreichung von Zucker und durch intraduodenale sowie intrajejunale Zuckergaben die Zusammenhänge zwischen Blutzucker und Magenmotorik. Auch die Beeinflussung durch Insulin wurde erneut nachgeprüft. M. kommt auch bei diesen Versuchen zu dem Ergebnis, daß ein durchgängiger Parallelismus zwischen Magenmotorik und Blutzucker abgelehnt werden muß. Auch bestreitet M. die Abhängigkeit der Blutzuckerregulation von der Säuresekretion des Magens. Er sieht die objektiven Faktoren der Beziehungen Blutzucker-Magen in dem Wechselspiel zwischen Adrenalin und Insulin.

Thiele dagegen erblickt 1939 in dem zeitlichen Ablauf der Magenfunktion einen wichtigen Faktor. Er ruft bei seinen Versuchen mit Insulin Blutzuckersenkung und Magensaftsteigerung hervor und stellt fest: Je höher der Blutzucker eingestellt ist, desto träger ist die Tätigkeit des Magens. Der Vergleich der relativ häufigen Magenbeschwerden beim Diabetiker bestätigt diese Beobachtung. Thiele beobachtete auch die Rolle der Resorptionsgeschwindigkeit. Er belastete durch orale Traubenzuckerzufuhr. Bei schneller Magenentleerung trat steiler Blutzuckeranstieg, verbunden mit sekundärer hypoglykämischer Reaktion auf. Bei langsamem und trägem Entleerungsmodus, d. h. langsamer Resorption der Glucose wurde dieser steile Blutzuckeranstieg vermieden, die postalimentäre Hypogly-

kämie trat nicht so hervor als bei schnellerer Resorption. Der Hinweis Thieles auf diese autoregulatorische Einrichtung des Organismus wird ebenfalls durch Beobachtung des Verhaltens des Diabetikermagens gegenüber Blutzuckeralterationen bestätigt.

Bance beobachtet 1939 glykämische Schwankungen im Zusammenhang mit Peristaltik und Tonus des Magens. Er dehnt bei 32 Patienten mittels eines eingeführten Gummiballons künstlich den Magen und stellt die entsprechende Blutzuckerkurve auf. 20 Personen zeigen bei der Dehnung eine deutliche Neigung zur Hypoglykämie. 7 Versuchspersonen, deren Magen verringerte oder fehlende Peristaltik zeigt, reagieren auf die Dehnung mit geringfügigem Blutzuckeranstieg.

Bance bezieht diese Änderungen in der glykämischen Kurve auf einen Vagusreflex.

II. Hypoglykämisierende Faktoren im Magen-Darm-Kanal.

Unter den klinischen und experimentellen Versuchen über das Vorhandensein von hypoglykämisierenden Faktoren in Leber und Magen verdient die 1937 veröffentlichte Arbeit von Briganti Beachtung.

Der Verfasser berichtet über Versuche mit dem antianämisch wirkenden Leberpräparat Ventraemon. Es wurde Diabetikern, Nichtdiabetikern und Hunden injiziert. In allen Versuchen zeigte sich Senkung des Blutzuckerspiegels. Sie war bei den Diabetikern besonders stark, fehlte aber auch bei Gesunden nicht. Es war nun die Frage zu entscheiden, ob ein hypoglykämisierendes Prinzip diese Blutzuckersenkung auslöst oder ob sie erst sekundär durch die durch die Injektion hervorgerufene Magensaftsekretion zustande kommt. Zu diesem Zweck wurde bei Nüchternen durch längeres Verweilen einer Einhornschen Sonde im Magen die Magensekretion angeregt. Sie war von nur vorübergehender Dauer, die produzierte freie Salzsäure wie die Gesamtacidität gingen rasch zurück. Nun wurde den betr. Versuchspersonen (es handelte sich um Diabetiker, bei denen wie oben beschrieben die Saftsekretion nach Injektion des Präparats besonders stark war), Ventraemon injiziert und dann der ausgeheberte nach der Injektion vermehrt produzierte Magensaft nüchternen Hunden intramuskulär eingesprizt. Erfolg: Blutzuckersenkung bei den Versuchstieren.

Der Verfasser schließt nach dem Ergebnis seiner Versuche die hypoglykämisierende Wirkung der Magensalzsäure aus, macht vielmehr dafür eine vom Magen selbst produzierte bisher unbekannte Substanz verantwortlich. Es wird die Annahme der Speicherung dieser Substanz in der Leber erwogen.

Eine Reihe von Autoren hat die Ansicht geäußert, daß die Duodenalschleimhaut eine Stoff absondert, der den Blutzucker direkt senkt oder die innere Sekretion des Pankraes aktiviert. Macallum-Laughton hatten 1930 einen Duodenalextrakt isoliert, der beim normalen Hund die Blutzuckerkurve senkte.

Die Kenntnis der Wirkung von Duodenal- und Jejunalhormonen wurde in den letzten Jahren durch die Autoren La Barre und Mitarbeiter, Duncan und Mitarbeiter, Heller, Rathery, De Barbieri, Pinelli, Prisco, Orteleva und Lombardi erweitert. Viele Versuche, in der Hauptsache Tierexperimente, führten zu der Erkenntnis, daß die Schleimhaut des Duodenums und des Dünndarms einen oder mehrere Stoffe enthält, der in der Lage ist, über eine gewisse Zeit auch ohne Pankreas oder Insulinausscheidung Zuckergleichgewicht zu ermöglichen.

La Barre berichtet 1934 über das von ihm aus der Duodenalschleimhaut gewonnene Sekretin oder Inkretin. Er hielt damit total diabetische Hunde längere Zeit am Leben, ohne daß Insulin verabreicht wurde. Wurde das Inkretin den pankreaslosen Hunden längere Zeit intravenös injiziert, so war die Zuckerausscheidung im Urin der Hunde herabgesetzt.

Um festzustellen, ob das Inkretin die Insulinsekretion anregt, wurde durch eine Anastomose zwischen der Vena pancreatica eines Spenderhundes und der Vena jugularis eines Empfängerhundes (bei dem die Nebennieren unterbunden waren), 250 ccm venöses Blut aus dem Pankreas übertragen, nachdem der Spenderhund zuvor 20 mg Inkretin pro kg i. v. erhalten hatte. In allen drei durchgeführten Versuchen zeigte sich nach der Transfusion bei den Empfängerhunden eine deutliche Blutzuckersenkung, die über drei Stunden anhielt. Die Blutzuckersenkung wurde nicht beobachtet, wenn eine Verbindung Jugularis-Jugularis angelegt wurde.

Bei pankreaslosen Hunden mit doppelseitiger Nephrektomie wurde ebenfalls Blutzuckersenkung durch perorale oder parenterale Sekretingabe erzielt.

1935 veröffentlicht derselbe Autor folgende Versuchsanordnung:

Am Hunde wurden nach Ligatur des Dünndarms sowie nach Einlegung von Sonden Duodenalspülungen mit verdünnter Salzsäure vorgenommen. Nach der Spülung stieg der Blutzucker an, wenn 800 mg Traubenzucker pro kg Körpergewicht eingeführt wurden. Der Blutzuckeranstieg fehlte, wenn die Spülung nicht ausgeführt wurde.

Duncan und Mitarbeiter gaben 1937 7 Diabetikern Duodenalschleimhautextrakt. Es wird angegeben, daß nach Besserung der Stoffwechsellage mit Diät und Insulin der Duodenalextrakt allein im-

stande war, diese Besserung fortzuführen. Nur bei großer Belastung mit Kohlehydraten seien in den beobachteten Fällen Harnzucker und Blutzuckeranstieg aufgetreten. Auch nach dem Fortlassen des Extraktes war noch eine erhebliche Besserung der Stoffwechsellage zu verzeichnen und hielt mehrere Tage, in einzelnen Fällen mehrere Wochen an. Gab man den Extrakt mit Insulin gemeinsam, so war keine bessernde Wirkung des Extraktes nachweisbar. Irgendwelche hypoglykämischen Reaktionen traten nicht auf. Wenn große Insulinmengen gegeben wurde, hatte der Extrakt einen antihypoglykämischen Einfluß. Es wurden 3—4 mal täglich 0,25 g des Extraktes peroral verabreicht. In etwa 70 % wurde eine sichere Wirksamkeit gesehen. Die Kranken, bei denen keine Wirkung auftrat, waren Diabetiker mit sehr wechselnder Stoffwechsellage. Besonders schwere Diabetiker mit hohem Insulinbedarf reagierten gut auf die Extraktbehandlung.

Heller unterscheidet 1935 in seiner Abhandlung über das insulinotrope Hormon der Darmschleimhaut zwischen Duodenin und Sekretin. Nachdem La Barre die Unwirksammachung des Sekretins durch Salzsäure nachgewiesen hatte, stellte Heller fest, daß das Duodenin, ebenfalls aus der Duodenalschleimhaut gewonnen, durch Salzsäure und Pepsin nicht zerstört wird. Nach seiner Annahme wird es vom Trypsin bei einem PH von 8,0 langsam abgebaut.

Rathery und Mitarbeiter isolierten 1936 aus der Schleimhaut des Jejunums des Ochsen eine Substanz, die bei Kaninchen nach subcutaner Verabreichung starke Hypoglykämie, begleitet von hypoglykämischen Krämpfen hervorrief. 1939 beschreibt Dr Barbieri Versuche mit einem nach einer besonderen Technik gewonnenen Extrakt aus Duodenalschleimhaut, der nach geringer hypoglykämisierender Wirkung ausgesprochen hyperglykämisierend wirkte. De Barbieri machte 1937 therapeutische Versuche mit Duodenalextrakt bei Diabetikern. Er gab wie alle anderen Autoren das Präparat peroral und hatte positive Resultate, d. h. es wurden Blutzuckersenkungen von 15—30 mg % verzeichnet. De Barbieri schließt aus der Tatsache, daß stark gereinigte Duodenalextrakte die blutzuckersenkende Wirkung nicht haben, daß das blutzuckersenkende Prinzip dem Sekretmolekül angelagert ist. Nach Angaben des Verfassers ist es möglich, aus der Duodenalschleimhaut die blutzuckersenkende Fraktion von der Sekretfraktion zu trennen, womit man imstande ist, in 5—7 Stunden den Blutzucker um 50 % zu senken.

Pinelli und Mitarbeiter studieren 1937 ebenfalls die Möglichkeit therapeutischer Anwendung des „Duokrins". Unter 17 Fällen wurden 15mal gute Ergebnisse erzielt, während zwei Fälle resistent blieben. Unter diesen beiden war der erste Fall insulinresistent, der

zweite Fall wurde nicht mit Insulin kontrolliert. Schädigungen wurden nicht beobachtet, die Stärke der Wirkung unterlag allerdings erheblichen individuellen Schwankungen.

Aus den Versuchen der beiden letzten Jahre seien noch erwähnt:

Prisco behandelte Diabetiker mit Duokrin nach der Anordnung: Bei 8 Kranken wurden 3 Proben vorgenommen: 1. Blutzuckerkurve nach Glucosebelastung, 2. Blutzuckerkurve nach Duokrin, 3. Blutzuckerkurve nach gleichzeitiger Gabe von Glucose und Duokrin. Bei drei weiteren Kranken wurde der Blutzucker nach Duokrin verfolgt und schließlich bei 4 Zuckerkranken dasselbe über 7 Stunden.

Bei leichteren Diabetesfällen führte die Anwendung von Duokrin zu Blutzuckersenkung, Insulin konnte eingespart werden. Bei schweren Fällen war die Wirkung unbedeutend. Die Duokrinwirkung hielt mehrere Stunden an. Die Auswertung des Präparats erfolgte am Kaninchen. Eine Einheit senkt bei oraler Zufuhr den mittleren Blutzucker um 10 % in 5 Stunden. In der Anwendung am Menschen wurden 10—40 Einheiten gegeben.

Ortoleva und Lombardi sahen ebenfalls in 75 % ihrer Versuche deutliche blutzuckersenkende Wirkung von Duokrin. Sie hoben die individuelle Verschiedenheit in der Wirkung hervor.

Außer den oben angeführten Autoren haben noch eine ganze Reihe von Klinikern Versuche ausgeführt, die im wesentlichen dieselben Befunde ergaben.

Welches sind nun die derzeitigen Erkenntnisse über das therapeutisch so aussichtsreiche Gebiet der peroral anwendbaren Intestinalhormone?

Auszüge aus der Schleimhaut des Duodenums und des proximalen Jejunums sind imstande, sowohl den normalen als auch den pathologisch gesteigerten oder alimentär oder durch Adrenalin erhöhten Blutzucker zu senken. Die Wirkung setzt nach peroraler und parenteraler Zufuhr ein. Sie ist individuell stark verschieden. Die Frage der Beeinflußbarkeit eines schweren oder leichten Diabetesblutzuckers ist nicht einheitlich geklärt.

Offenbar gibt es mehrere Hormone in der Darmschleimhaut, die durch verschiedene technische Verfahren voneinander getrennt werden können und deren physiologische Wirkung verschieden ist. Das Duodenalhormon wirkt auf dem Umweg über das Pankreas, es aktiviert die Funktion des Inselapparates, ist also an das Vorhandensein funktionstüchtiger Inselanteile gebunden.

Die Rolle der Intestinalhormone in der Physiologie des gesunden Organismus ist bedeutend. Es liegt die Annahme nahe, daß diese Hormone, besonders die des Duodenums, in Tätigkeit treten mit der

Aufgabe, einer stärkeren auf der Höhe der Kohlenhydratverdauung entstehenden Hyperglykämie entgegenzuwirken.

Die Möglichkeit therapeutischer Anwendung ist in den letzten Jahren mehrfach erprobt worden, doch sind zur Zeit die Versuche erstens nicht auf breiterer Basis und auf Grund einheitlicher Dosierung und Beschaffenheit der Präparate durchgeführt und zweitens lassen die bisher erzielten Ergebnisse eine ganze oder teilweise Substitution des Insulins durch die relativ geringen blutzuckersenkenden Duodenalextrakte nicht erhoffen.

III. Über den Einfluß von Magen- und Duodenalsondierungen auf den Blutzucker ergaben die bisherigen zahlenmäßig wenigen Versuche folgendes: Führt man eine Sonde in den Magen oder das Duodenum ein, dann resultiert im Magen und wahrscheinlich auch im Duodenum Mehrproduktion von Sekret. Mit großer Regelmäßigkeit ist dabei auch Senkung des Blutzuckerspiegels zu beobachten. Diese Senkung hält mehr oder weniger lange an, ebenso ist die Magensäureproduktion nach Ausmaß und Zusammensetzung schwankend und individuell verschieden. Es wird angenommen, daß der Eintrit und die Dauer beider Erscheinungen weitgehend abhängig sind von der Verweildauer der Sonde und daß in der Hauptsache die Reizung der Magenschleimhaut erhöhte Säureproduktion und daran anschließend Blutzuckersenkung verursacht.

Cozutti berichtet 1934 über Versuche in dieser Richtung. Er führte im Nüchternzustand lediglich eine Sonde in den Digestionskanal ein und beobachtete dann den Effekt auf Blutzucker und Magen. Seine Ergebnisse stimmen mit den obigen Angaben überein. Der Verf. deutet dieses Verhalten des Organismus als einen humoralen Reflex, der teils als mechanische Reizung, teils als nervöser Impuls die Magensekretion und die innere und äußere Sekretion des Pankreas aktiviert. Es wird hierbei auch erhöhte Produktion von Sekretin angenommen.

IV. Alimentäre Beeinflussung von Blutzucker und Magentätigkeit.

Den mannigfachen Einflüssen gemäß, denen Blutzucker und Magen in ihrer gegenseitigen Verknüpfung unterworfen sind, gliedern sich die Versuche über die Zusammenhänge nach alimentärer Belastung in die Gesichtspunkte: Folgen von Zuckerbelastung, Folgen von Fleischbelastung, Folgen normaler Nahrungsaufnahme.

Meyer-Manca und Gerbi-Moracchini berichteten 1932 über Glucose- und Fleischbelastung. Meyer sah bei Normalen die Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung in 1½ Std. zum Maximum (Erhöhung etwa 20—25 mg%) ansteigen, die Rückkehr

zur Norm erfolgte in etwa 2 Std. Die Zuckerlösungen verließen den Magen ziemlich langsam, sie waren normalerweise so lange im Magen nachweisbar, wie der Blutzucker über seinen Ausgangswert erhöht war. Der Blutzucker erreicht sein Maximum zu einer Zeit, zu der weniger als die Hälfte der zugeführten Zuckermenge resorbiert sein konnte. Meyer beschrieb auch den sog. Staubeffekt, d. h. beim Normalen fällt im weiteren Verlauf der Zuckerbelastung der Blutzucker trotz fortgesetzter Resorption dauernd ab, wenn er einmal sein Maximum erreicht hat.

Manca gab 30 Versuchspersonen 100—200 g mageres Rindfleisch zu essen und bestimmte eine Viertelstunde vor und bis vier Stunden nach der Nahrungsaufnahme den Blutzucker. Vorher war die Zuckerbelastungskurve mit 20 g Glucose bestimmt worden. Diese zeigte mit Ausnahme von 4 Fällen nach 2—3 Std. eine geringe Erhöhung der Blutzuckerkurve, die meist 6—10 mg %, im Höchstfall 20 mg % betrug. Die Belastung mit Fleisch zeigte in der Blutzuckerkurve keinen Unterschied des Verlaufs.

Gerbi beobachtete bei normalen Versuchspersonen unter Zuckerbelastung nach Ablauf von 2—3 Std. einen zweiten Anstieg des Blutzuckers. Der Unterschied zwischen dem tiefsten Abfall der ersten Kurve und dem höchsten Wert der zweiten Kurve betrug durchschnittlich 25 mg %. Bei Sympathikotonikern war dieser Wert im Mittel 65 mg %, bei Vagotonikern 50 mg %. Beim Diabetiker trat auch beim Aussetzen der Insulinbehandlung im Verlauf von 4 Std. diese zweite Erhebung nicht auf. Bestanden jedoch beim Diabetiker Zeichen von Sympathikotonie, so trat die Erhebung auf. Verf. betrachtet die 2. Kurve als Folge einer Ausschwemmung von Adrenalin, das auf dem Wege über den Sympathikus eine intrahepatische Glykogenausschwemmung bewirkt, während der Abfall der 1. Kurve eine Inselreaktion darstellt. In einer weiteren Versuchsreihe wurde festgestellt, daß Ergotamin, wenn es im Augenblick des tiefsten Abfalls der 1. Kurve eingespritzt wurde, die 2. Erhebung verhinderte.

Moracchini untersuchte bei Normalen, Diabetikern und Leberkranken den Ablauf der Blutzuckerkurve nach Verabfolgung von 20 g Glucose, indem er diese auf peroralem, intravenösem, subcutanem und rektalem Wege gab. Normalerweise stieg der Initialwert bei oraler Gabe um 23 mg % in der ersten halben Stunde, während bei rektaler, aber auch bei subcutaner Applikation die Erhöhung kaum ausgesprochen war. Die deutlichsten Ausschläge zeigten sich nach intravenöser Injektion, wo eine mittlere Steigerung bis zu 86 mg % erreicht wurde. Außer Spuren Glucose nach intravenöser Gabe wurde normalerweise nie ein Übergang von Glucose in den Urin beobachtet. Die absoluten normalen Maximalwerte betrugen

hierbei 180—190 mg %. Die Diabetiker, die nach peroraler Zuckergabe die bekannte Erhöhung und den gestreckten Verlauf der Blutzuckerkurve erkennen ließen, zeigten diese Erscheinungen besonders ausgesprochen nach intravenöser Injektion. Die beim Normalen auftretende postalimentäre Hypoglykämie blieb beim Diabetiker aus. Nach der Zuckerbelastung war auch bei leichten Diabetikern, die nüchtern zuckerfrei waren, im Urin stets Traubenzucker nachzuweisen.

Den Unterschied zwischen oraler und rektaler Verabfolgung von Dextrose und den Einfluß auf den Blutzucker überprüfte ebenfalls 1932 Scott. In zahlreichen Versuchen konnte bestätigt werden, daß selbst bei rektaler Gabe von 200 ccm 10 %iger Dextroselösung keine Blutzuckererhöhung eintritt. Auch größere Dosen, wie 180 ccm 30 %iger Lösung hatten ebensowenig Einfluß auf den Blutzucker. Verschiedene, mitunter beträchtliche Mengen Dextrose wurden nach 1½—2 Std. in den Faeces ausgeschieden.

Nach diesen oben angeführten Arbeiten erschienen im Jahre 1932 Berichte über experimentelle Versuche von Baisset und seinen Mitarbeitern Bugnard und Rouzaud. Es sind dies Versuche an Hunden.

Nach dem klassischen Vorbild Pawlows wurden Tiere mit verschiedenen Magen- und Oesophagusoperationen verwendet.

Zunächst sollten die Veränderungen in der Glykämie und der Magensaftproduktion direkt nach der Nahrungsaufnahme beobachtet werden. Die Resorption der Nahrung im Magen mußte also ausgeschaltet werden. Dazu wurden Hunde mit Oesophagus- und Magenfisteln genommen. Die Nahrung erreichte den Magen nicht, sondern wurde aus dem Oesophagus durch die Fistel entleert, gleichzeitig aber konnte das im Magen entstehende und gebildete Sekret durch die Magenfistel abfließen und untersucht werden. Der Blutzucker wurde während der Versuche halbstündlich bestimmt.

In allen Fällen trat mit dem Beginn der Magensaftsekretion Hyperglykämie auf. Bei dieser fiktiven Mahlzeit hielt die Hyperglykämie 1—3 Std. an. Sie dauerte länger als die Saftsekretion, die nach 1½ Std. beendet war. Nach 3 Std. sank der Blutzucker unter den Anfangswert. Fehlte die Magensaftabsonderung, z. B. bei Appetitlosigkeit des Tieres oder bei Wasseraufnahme, dann trat auch keine Hyperglykämie ein. In einem solchen Falle von Appetitlosigkeit fand sich infolge von Duodenalverschluß in dem Magen des Tieres noch die letzte Milchmahlzeit. Das Tier befand sich in einem Zustand von Hyperglykämie, die rasch abfiel, als der Magen entleert wurde. Dann verhielt sich die Glykämie konstant.

Weitere Versuche ergaben, daß die Magensaftsekretion begleitet ist von einer Alkalisierung des Blutes mit Erhöhung des PH und der Alkalireserve.

Außerdem wurde von den Verf. die Rolle der Intestinaldrüsen in ihrem Einfluß auf den Blutzucker während der Verdauungsarbeit studiert. Bei den Hunden war diesmal neben der Oesophagusfistel ein sog. Pawlowscher Nebenmagen angelegt, d. h. ein isolierter kleiner Magenteil war unter Schonung aller Gefäß- und Nervenverbindungen mit der Haut verbunden worden; im Nebenmagen spielten sich daher dieselben Sekretionsvorgänge ab wie im funktionierenden Hauptmagen. Das Sekret aus dem Hauptmagen nahm seinen normalen Weg weiter in das Intestinum, das Sekret aus dem Nebenmagen floß nach außen. Es konnte so unter teilweiser Ausschaltung der Resorption Beginn und Menge des Sekrets beobachtet werden. Als Mahlzeit wurde wie in den oben beschriebenen Versuchen wieder Fleisch gegeben.

5—7 Minuten nach Einnahme der Mahlzeit floß Sekret aus dem Nebenmagen. Die in den vorhergehenden Versuchen beobachtete Hyperglykämie trat nicht auf oder nur in geringem Ausmaß, da ein Teil des Magensekrets in den Intestinaltrakt floß und dort die Intestinaldrüsen zur Produktion von Sekret anregte. Dieses alkalische Intestinalsekret bewirkt nach Ansicht der Untersucher das Ausbleiben der Hyperglykämie und wirkt regulatorisch auf das Blutzuckergleichgewicht.

Um die Rolle des Magens bei der Aufrechterhaltung des glykämischen Gleichgewichts klar herausstellen zu können, wurden Untersuchungen an Tieren mit totaler Magenentfernung vorgenommen. Es wurden während der Mahlzeit Salzsäurelösungen in Mengen von 200—600 ccm je nach dem Gewicht des Tieres in das Duodenum und Jejunum eingeführt. In allen Fällen trat Abnahme der Glykämiewerte, oft Hypoglykämie auf. Es wurde daraus entnommen, daß die Magensalzsäure, die physiologischerweise mit dem Mageninhalt in den Darm ergossen wird, die alkalische Intestinaldrüsensekretion anregt, was zur blutzuckersenkenden Wirkung führt.

Die Rolle des Pankreas wurde bei pankreaslosen Hunden geprüft. Nach reinen Fleischmahlzeiten war beim normalen Hund geringe Hyperglykämie festgestellt worden, die nach einigen Stunden zur Norm zurückkehrte. Bei den pankreaslosen Hunden war diese postalimentäre Hyperglykämie stärker ausgeprägt, kehrte jedoch ebenfalls allerdings nach längerer Zeit zu ihrem Ausgangswert zurück.

Die vorgenannten Untersucher neigen zu der Annahme, daß das glykämische Gleichgewicht bis zu einem gewissen Grad unabhängig von der inneren Sekretion des Pankreas einreguliert wird. Ein all-

gemein gültiges Gesetz über die Schwankungen und Regulierungen des Blutzuckers nach Nahrungsaufnahme können sie jedoch nicht aufstellen, da der Blutzucker nicht nur von der Nahrungsaufnahme, sondern auch von der inneren und äußeren Sekretion der Verdaungsdrüsen abhängt. Dabei wurden auch starke Schwankungen durch den individuell verschiedenen neuro-vegetativen Tonus gesehen.

Nach den geschilderten Versuchen über alimentäre Einflüsse auf Blutzucker und Magen ergeben sich folgende Zusammenhänge:

Orale Zuckerzufuhr führt bei Normalen zu mäßiger Hyperglykämie, die zur Norm nach *2* Stunden gelangt. Dabei fällt der Blutzucker bereits ab, wenn im Magen noch Resorption erfolgt. *2—3* Std. nach der Nahrungsaufnahme wird eine *2.* Erhebung der Blutzuckerkurve beobachtet, die bei Sympathikotonikern hoch, bei Diabetikern nicht ausgeprägt ist. Der Staubeffekt fehlt bei Diabetikern. Im Gegensatz zur alimentären Zuckerbelastung ist die Blutzuckerkurve nach intravenöser Zuckerzufuhr zu diagnostischen Zwecken besser geeignet, da die Einzelheiten des abnormen Verlaufs besser hervortreten. Durch Tierversuche (an Fistelhunden) wurde die Abhängigkeit der Blutzuckerbewegung von der Magensaftproduktion nachgewiesen. Erst wenn Magensaft produziert wird, tritt Blutzuckersenkung ein. Die Magensaftproduktion hat Erhöhung der Alkalireserve im Blut zur Folge. Das durch die Magensalzsäure aktivierte Intestinalsekret gleicht durch seine hypoglykämisierende Wirkung das Blutzuckerniveau aus und verhindert zu steilen Anstieg.

Die Herstellung des postalimentären Blutzuckergleichgewichts ist sicher teilweise von der inneren Sekretion des Pankreas unabhängig.

Die rektale und subcutane Zuckerbelastung ist mit keiner wesentlichen Hyperglykämie verbunden.

Die Regulierung der Blutzuckerkurve nach Nahrungsaufnahme ist individuell stark verschieden und von neuro-vegetativen Tonus des Organismus abhängig.

V. Blutzuckernüchternwerte, Tagesprofil und Magentätigkeit.

Bis vor einigen Jahren ist dem Nüchternblutzucker und der Bewegung des Blutzuckertagesprofils bei Gesunden und Kranken wenig Bedeutung beigemessen worden. Bei der Fragestellung der Beziehungen Blutzucker—Magen ist aber die Kenntnis des physiologischen wie pathologischen Verhaltens von Nüchternblutzucker und dessen Änderungen im Tagesablauf eine wichtige Voraussetzung. Die Schwankungen des Blutzuckers beim Diabetiker waren seit Einführung der Insulintherapie bekannt geworden und mußten in neuerer

Zeit bei der Umstellung auf das Depot-Insulin weitgehend berücksichtigt werden.

1932 gingen die Anschauungen über den Rhythmus der Blutzuckerkurve noch weit auseinander. Noch nicht endgültig geklärt war das Zustandekommen der Blutzuckertagesbewegung, weiterhin die Einstellung des Nüchternblutzuckers und des Tagesprofils nach Umwelteinflüssen und alimentärer Belastung, besonders das Verhalten nach Flüssigkeitszufuhr.

An der Klärung dieser Unstimmigkeiten sind Lapp u. Dibold maßgebend beteiligt. Sie führten 1932 eingehende Untersuchungen über den Blutzuckerverlauf bei Gesunden und Kranken durch. Es wurde gefunden, daß der Nüchternblutzucker beim diabetischen wie beim nichtdiabetischen Kranken an ein und demselben Patienten am selben Tage bis um 20 mg % schwanken kann. Diese Schwankung hängt davon ab, wann der Blutzucker in der Frühe bestimmt wird. Bei Abnahme um 6 Uhr zeigte sich z. B. ein Nüchternwert von 100 mg %; wurde um 8 Uhr die Blutentnahme vorgenommen, dann konnte der Blutzucker plötzlich 120 mg % betragen.

Als neue Erkenntnis wurde auch die Abhängigkeit des Blutzuckers von den Jahreszeiten und der Landschaft gefunden. Die Werte waren am tiefsten im Spätherbst, stiegen zum April an, um dann zum Herbst wieder abzufallen. Die Schwankungsbreite zwischen höchstem und tiefstem Blutzuckerdurchschnitt während eines Jahres betrug in den meisten Fällen etwa 30 mg %. Bei Gesunden und Kranken wurde dieser Jahreszeitenrhythmus in gleicher Weise beobachtet.

Die durchschnittliche Höhe des Blutzuckers unterlag auch landschaftlichen Einflüssen. So wurde in Frankfurt/M. ein Durchschnittswert von 100—110 mg %, in Wien dagegen von 110—120 mg % festgestellt.

Von Lapp und Dibold stammen auch unsre heutigen Kenntnisse über die Blutzuckernüchternwerte bei bestimmten inneren Erkrankungen wie Magen-, Darm-, Leberkrankheiten, Herzleiden, Gefäßleiden, Thyreotoxikosen, Arthritiden und endokriner Fettsucht. Über diese Gebiete wird in dem Kapitel Blutzucker bei inneren Erkrankungen näher berichtet werden.

Meyer führte 1938 bei einer Anzahl Personen Versuche mit oraler Flüssigkeitsbelastung unter Kontrolle des Blutzuckers durch. Bei Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen wurde Tendenz zur Blutzuckersenkung beobachtet. Bei Aufnahme kleiner Flüssigkeitsmengen trat keine einheitliche Reaktion auf. Wurde die Flüssigkeitsbelastung über den ganzen Tag ausgedehnt, dann ergab sich eine Blutzuckerkurve, die im Vergleich mit der Nüchternblutzuckerkurve einen ähnlichen Verlauf, aber Erhöhung des Durchschnittsniveaus

zeigte. Verf. erblickt darin den Einfluß der Tagesperiodik. Dies war auch an dem Vergleich der Tagesprofile verschiedener Versuchspersonen zu sehen, die zu gleichen Zeiten ähnliche Reaktionen aufwiesen. Endlich wurde noch die Blutzuckertageskurve bei normaler Kostverteilung mit der Blutzuckerkurve nach Flüssigkeitsbelastung über einen Tag hin zum Vergleich herangezogen. Beide zeigten gegenüber der Nüchternblutzuckerkurve in gleicher Weise die Erhöhung des Durchschnittstagesniveaus und der Durchschnittsschwankung.

Die Blutzuckerkurve unterliegt also auch bei normaler Nahrungsaufnahme und bei Zufuhr der üblichen Kohlenhydratmengen oder bei Flüssigkeitszufuhr immer noch erkennbar dem Einfluß der Tagesperiodik.

Ritter bestätigt 1939 durch Untersuchungen an stoffwechselgesunden Kindern im Alter von 1—2 Jahren die Tatsache der Spontanschwankungen des Nüchternblutzuckers um 10—20 mg % in 90 % der Fälle.

VI. Blutzucker bei inneren Erkrankungen.

Diagnostisch und therapeutisch wichtig ist die Kenntnis des Verhaltens des Blutzuckers bei inneren Erkrankungen. Die Ausdehnung der Fragestellung Blutzucker-Magen auf die Zusammenhänge des gesamten Verdauungstraktus ergibt sich aus der engen Korrelation von Magen, Darm, Leber und Pankreas.

Bei der Durchsicht der Forschungsergebnisse, die in obiger Hinsicht in den letzten Jahren erzielt wurden, ergibt sich demgemäß eine Vielzahl von Arbeiten, von denen hier nur diejenigen wiedergegeben seien, deren Thema und Ergebnisse die Kenntnis der Beziehungen zwischen Blutzucker und Magen-Darmfunktion ergänzen oder erweitern.

Unter den ersten Autoren führten Lapp und Dibold Untersuchungen über die Blutzuckerkurven bei Magen-, Darm- und Leberkranken durch. Wie schon erwähnt, liegen nach ihren Feststellungen die Nüchternblutzuckerwerte bei diesen Kranken im Durchschnitt zwischen 70 und 110 mg %. Dabei zeigen die Magen- und Dickdarmerkrankungen die niedrigeren Werte (zwischen 70 und 90 mg %). Die Nüchternblutzuckereinstellung bei Herz- und Gefäßleiden, Thyreotoxikosen und Arthitiden wurde innerhalb der normalen Variationsbreite gefunden. Interessant sind die Fälle von Fettsucht, wo sich relativ hohe Nüchternblutzuckerwerte finden, meist über 110 mg %. Diese hohe Blutzuckereinstellung des Fettsüchtigen ist nach Lapp und Dibold ein Hinweis auf die mehr oder weniger stark ausgeprägte, dem Diabetes ähnliche Störung im innersekretorischen

System, wie auch die Fettsüchtigen in dem Verhalten ihrer Magensäure ähnlich träge wie die Diabetiker reagieren.

Am Blutzuckertagesprofil nichtdiabetischer Kranken erkannten die vorgenannten Autoren bei verschiedenen Erkrankungen bestimmte Formen:

Bei Ulcus duodeni, Gastritis superacida und Darmerkrankungen finden sich zu Mittag und Abend höhere Blutzuckerwerte als am Morgen.

Gastritis anacida und Achylie lassen einen Blutzuckeranstieg vermissen oder zeigen Abfall.

Fettsüchtige zeigen meist Abfall der Mittags- und Abendblutzuckerwerte im Vergleich zum Nüchternwert.

Vergleicht man nun Blutzuckertagesprofil und Magensäurewerte, so wird beim Norm- und Superaciden ein Überwiegen des Anstiegs im Blutzuckertagesprofil beobachtet, während bei Sub- und Anaciden das Blutzuckertagesprofil abfällt, aber nur dann, wenn eine lokale Erkrankung des Magens nachweisbar ist.

Angeregt durch diese Beobachtungen von Lapp und Dibold und durch einen ihm selbst am Krankenbett aufgefallenen Symptomenkompiex bei Magenkranken führte Chriestlieb 1938 weitere Untersuchungen in der Frage Blutzucker—Magen durch.

Dem Verf. war bei Magenkranken neben den geläufigen Darmbeschwerden aufgefallen, daß sehr häufig über starke Müdigkeit, Schlafbedürfnis, teils mit Kopfschmerzen, teils von Herzklopfen, Schweißausbrüchen, Kopfdruck, oft auch mit vorübergehendem Bewußtseinsverlust begleitet, geklagt wurde. In einigen Fällen waren sogar schwerste Ohnmachtsanfälle vorgekommen.

Chriestlieb brachte diese Zeichen im Zusammenhang mit dem Blutzucker und untersuchte dann systematisch die Zusammenhänge. Es wurde auch versucht, die bis dahin uneinheitliche Auffassung in der Sonderstellung der Ulcuskranken, die bereits von Lapp-Dibold erwähnt wurde, zu klären.

Die Versuchsanordnung Chriestliebs war folgendermaßen:

Es wurden beobachtet bzw. als Versuchsperson verwandt:

1. Gastritiden,
2. Ulcera ventriculi,
3. Magenoperierte,
4. Ulcera duodeni,
5. Hyperergische Reizmägen,
6. Hypoergische Reizmägen.

Die Versuchspersonen wurden mit Traubenzuckerlösung (100 g Trbz. in 300 g lauwarmen Wassers) belastet, die mit Verweilsonde gegeben wurde. Während 4 Stunden wurde fraktioniert ausgehebert,

die Blutzuckerbestimmung erfolgte ebenfalls während 4 Stunden. Es zeigten nach der Zuckerbelastung:

1. Die Gastritiden: Träger normaler Verlauf (postalimentäre Hyperglykämie mit nachfolgender Hypoglykämie).
   Durchschnittswerte: Nüchternblutzucker: 91 mg %
   Gipfelwert: . . . 190 mg %
   Hypowert: . . . . 74 mg %
   (nach 3 Std.)
   Säureeinstellung: Typisch hohe Einstellung, sowohl für freie wie gebundene HCl. Säureanstieg synchron mit Blutzuckerabfall.
2. Ulcera ventriculi: Bei mehreren Kranken fanden sich tiefe Nüchternblutzuckerwerte, offenbar infolge Glykogenverarmung (64—72 mg %), daher traten häufiger beim postalimentären Absinken des Blutzuckers hypoglykämische Symptome auf. Auch hier trat die Magensaftsteigerung zur selben Zeit wie der Blutzuckerabfall ein.
3. Magenoperierte: Im Gegensatz zu den Gastritiden und Ulcera waren bei den Magenoperierten auffallende Erscheinungen festzustellen: Die Hypoglykämie trat rasch ein und zwar sank der Blutzucker nach rasch erfolgter Hyperglykämie mit hohem Gipfel (86—200 mg %) innerhalb 1—½ Std. bis zu 47 mg %! Es traten sehr markante hypoglykämische Symptome auf wie starke Müdigkeit, Zittern, Flimmern vor den Augen, drohende oder richtige Ohnmacht.
   Die Sturzentleerung wurde für das Auftreten der Hypoglykämie verantwortlich gemacht.
   Auffällig bei den Magenoperierten war, daß teils überhaupt keine Magensäure produziert wurde, teils aber auch mit Eintreten der Hypoglykämie Salzsäure sezerniert wurde, was im Vorversuch nach Alkoholreiz oder Histamindarreichung nicht aufgetreten war.
4. Ulcera duodeni: Die Blutzuckernüchternwerte lagen relativ tief, ebenso die Hypowerte.
   Durchschnittswerte: Nüchternblutzucker: 86 mg %
   Gipfelwert: . . . 158 mg %
   Hypowert: . . . . 54 mg %
   in der Hälfte der Fälle 34—38—50 mg %
   Größte Differenz zwischen Nüchtern- u. Hypowert: 58 mg %
   In der Voruntersuchung war die für Ulcus duodeni typische Einstellung mit Hyperacidität und der Kletterkurve in den meisten Fällen festgestellt worden.
   Im Versuch trat nach der Zuckerzufuhr meist starke Säuresekretion mit Eintreten der Hypoglykämie auf. Bei Begleitgastritis verlief die Säurekurve träger.

5. Hyperergische Reizmägen:

Die Diagnose „Hyper- und Hypoergischer Reizmagen" wurde 1933 erstmalig von Westphal gebraucht.

Hyperergische Reizmägen finden sich bei Kranken ohne organische Magenleiden. Sie haben meist hypoglykämische Beschwerden, Hyperacidität, der Zellgehalt ist gegenüber den Gastritiden normal. Röntgenologisch sind sie ohne Befund, man bezeichnet sie auch als präulceröse Magenkranke.

In den Versuchen zeigte bei dieser Krankheitsgruppe der Blutzucker normale Nüchternwerte, steilen Anstieg und steilen, außerordentlich tiefen Abfall (vgl. Magenoperierte). Alle hatten Neigung zu tiefer Hypoglykämie.

Nüchternwerte: . . . . . 90 mg %
Gipfelwerte: . . . . . 176 mg %
Hypowerte: . . . . . 54 mg %

Säureverhältnisse: Es zeigten sich gleiche Verhältnisse wie beim Ulcus duodeni, also starke Säuresekretion, deren Anstieg wieder mit dem Blutzuckerabfall zusammenfiel.

6. Hypoergische Reizmägen:

Es sind dies Kranke mit Achylie und uncharakteristischer Schmerzanamnese ohne hypoglykämische Beschwerden bei vegetativer Stigmatisation. Diese Magenkranken zeigten in den Versuchen träge Blutzuckerkurve mit fehlender oder nur geringer alimentärer Hypoglykämie.

Nüchternwerte: . . . . . 94—112 mg %
alimentärer Anstieg bis . . . 146—153 mg %
Hypowerte: innerhalb der unteren Nüchternwerte

Säureverhältnisse: Säuresekretion trat nur in einem Falle auf, bei dem sie im Vorversuch durch Alkohol nicht erreicht wurde.

Der Verf. sieht durch seine Versuche bewiesen, daß der von ihm beobachtete Beschwerdekomplex auf die Tiefe des postalimentären Blutzuckerabfalls zurückzuführen ist. Besonders ausgeprägt findet er dieses bei Gastroenterostomierten und Ulcera duodeni, bei letzteren allerdings nur in der Hälfte der Fälle.

Zur Frage der Aetiologie weist Chrtestlieb auf die Innervationslage der Kranken hin. Auf seine Ansicht wird im Kapitel über die Aetiologie der Beziehungen Blutzucker-Magen noch eingegangen werden.

Blutzucker und Magenoperationen.

Dibold und Beckermann haben in im Jahre 1932 erschienenen Arbeiten über den Zusammenhang zwischen Magentätigkeit und Blutzucker und insbesondere auf die Ausnahmestellung von Magenoperierten in ihrem Blutzuckerverlauf hingewiesen.

Es wurde festgestellt, daß bei Zuckerbelastungsproben an Magenoperierten die Blutzuckerkurve anfangs steil ansteigt, um sich dann tief und rasch zu senken. Die Phase der alimentären Hypoglykämie wird bereits nach 2—2½ Std. erreicht, was bei nichtoperierten Fällen bekanntlich erst nach 3—4 Std. eintritt. Auffallend ist auch die Tiefe der Blutzuckersenkung bei Belastung (bis zu 42 mg %).

Von Dibold und Beckermann sind nun Zustände nach Magenoperationen beschrieben, die in hypoglykämischen Symptomen (Schwäche, Zittern, Schweißausbruch, Schwindelgefühl) zum Ausdruck kommen, Zustände, die teils nach Verabreichung geringer Insulindosen post operationem eintraten, teils spontan auftretend sogar noch Monate nach der Operation beobachtet wurden.

Lapp und Dibold nehmen als Grund dieser Neigung der Magenoperierten ein Symptom der nervösen Regulation der Beziehung Magen—Blutzucker durch den Vagus an.

In Anlehnung an diese Feststellung und angeregt durch hypoglykämische Erscheinungen bei Magenoperierten, die sich 7 Monate nach der Operation zeigten, führte Koranyi 1938 bei 72 Magenoperierten Dextrosebelastungen durch und fand in 23 % der Fälle auffallend tiefe Hypoglykämien (tiefster Wert 46 mg %). Beckermann sah unter 30 Fällen 12 mit tiefer Blutzuckereinstellung. Koranyi spricht von einer latenten Neigung zur Hypoglykämie. In nur 4 % seiner Fälle werden die typischen hypoglykämischen Symtome spontan manifest. Bei den übrigen Patienten konnten jedoch leicht durch Zuckerzufuhr weitere hypoglykämische Zeichen ausgelöst werden. Man kann daraus schließen, daß die Zahl der nach Magenoperationen zu hypoglykämischen Beschwerden neigenden Personen doch ziemlich hoch ist.

Die Anschauungen über die Aetiologie der postoperativen Hypoglykämie waren 1933 noch nicht einheitlich geklärt. Dibold nahm erhöhten Vagustonus unter Beeinflussung der Leber- und Pankreasfunktion durch die veränderten Resorptionsbedingungen an, Beckermann erblickte als Folge der Gastroenterostomie veränderte Verdauungsverhältnisse infolge der rascheren Magenentleerung und nahm an, daß postoperativ die Schleimhaut des Dünndarms an Permeabilität gewinnt und so die Resorption der Kohlenhydrate anders vor sich geht.

Zur weiteren Klarstellung führte nun 1938 Koranyi eine Versuchsreihe an 5 gastroenterostomierten Hunden durch. Bei den Tieren wurde in 5 Fällen Percain oder 70 %iger Alkohol in das Ganglion coeliacum injiziert und dann Zuckerbelastung mit gleichzeitiger Blutzuckerkontrolle angestellt. In 3 Fällen ergaben sich ausgesprochene hypoglykämische Blutzuckerwerte, und zwar 29,47 und sogar noch 69 Tage nach der Operation und der Anästhesie des Ganglion. Eine

Versuchsreihe mit anderen Gastroenterostomie-Hunden ohne Anästhesie des Ganglions zeigte nicht den tiefen Blutzuckerabfall.

Amerikanische Autoren, Takats und Cuthert, hatten 1932 durch Exstirpation des Ganglion coeliacum bei diabetischen Hunden eine wesentliche Steigerung der Zuckertoleranz erreicht.

Zum selben Thema stellten 1939 Straaten und Hünermann klinische Untersuchungen bei Magenoperierten an. Es wurden perorale Zuckerbelastungen bei Magenresezierten und Gastroenterostomierten durchgeführt. Die Verfasser konnten den Einfluß des Entleerungsmechanismus des Magens auf die Blutzuckerkurve in Form der Hypoglykämie erneut nachweisen. Besonders häufig trat diese bei beschleunigter und Sturzentleerung des Magens auf. Auch der Zustand des Nervensystems und die Konstitution spielen nach Straaten und Hünemann eine wichtige Rolle. Zur Therapie der Hypoglykämie nach Magenoperationen wird die Darreichung häufiger kleiner Mahlzeiten empfohlen, als Prophylaxe die richtige Technik der Magenoperation, die nach Möglichkeit Sturzentleerung ausschaltet, gefordert.

Magensaftuntersuchungen beim Diabetiker.

Beim nichtbehandelten Diabetiker finden sich häufig Beschwerden gastrogener Art, Diarrhöen, Appetitmangel, Widerwillen gegen gewisse Nahrung, Anzeichen, die neben der meist vorhandenen Polydypsie zu den führenden Diabetessymptomen zählen.

Diese Tatsachen gaben schon frühzeitig einen Hinweis auf die Untersuchung der Magenfunktionsverhältnisse beim Diabetiker. In der älteren Literatur findet sich in der Monographie von Riedel aus dem Jahre 1897 erstmalig eine Mitteilung in dieser Beziehung. Verf. beobachtete bei einem Diabetiker zur Zeit der gesteigerten Appetenz Hyperacidität, welche nach Nachlaß des Appetits wieder einer normalen Acidität Platz machte.

In der Folgezeit finden sich gehäufte Angaben über die Magensäureverhältnisse beim Diabetiker. Die Angaben widersprechen sich sehr. So findet Rosenstein bei 10 Diabetikern in 4 Fällen normale, in 6 Fällen abnormale Säurewerte. Eichhorn sieht selten Magenbeschwerden beim Diabetes mell., v. Noorden und Isaak finden häufig normale Saftsekretion, Lichtwitz sieht ebenfalls keine Änderung der Sekretionsverhältnisse, er beobachtet sogar bei schwerer Acidosis saure Reaktion des Magensaftes. Singer neigt zur Annahme eines funktionstüchtigen Magens trotz der gesteigerten Ansprüche, Faber und Kuttner finden Achylie als Folge von Gastritis. Bauer nimmt an, daß die Achylie bei der Zuckerkrankheit konstitutionell bedingt ist, Bower und Mitarbeiter finden bei 69 Diabetikern in 29 % Achylie, Wichmann und Gatzweiler berichten über Anacidität und Subacidität bei Diabetikern. Katsch

beobachtet das Vorwiegen der Achylie, Rabinowitsch berichtet über mehr als 30 % Achylie, dasselbe berichten Root und Michael.

Es sind also durchaus keine einheitlichen Beobachtungen gemacht worden. Ein Faktor, der hierbei eine große Rolle spielt, ist natürlich die Zahl der Untersuchten. Wenn man über die Ergebnisse bei 40 Diabetikern berichtet, gibt das naturgemäß ein anderes Bild als bei 140 Untersuchten.

So wurde noch 1932 eine Arbeit von Klein veröffentlicht, in der die Angabe enthalten ist, daß bei 42 Diabetikern zum größten Teil Norm- und Hyperacidität gefunden wurde. Bei nur 9,5 % der Fälle fand sich Gastritis, in der Hälfte dieser Gastritiden Achylie.

Die neueren Untersuchungen der Magensaftverhältnisse des Diabetikers ergeben nun folgendes:.

Kalk und Meyer fanden, daß auch beim Diabetiker der Magensäuregipfel nach Insulin mit der Hypoglykämie zusammenfällt.

Lapp und Dibold sahen den Höhepunkt der Säurekurve bei der der alimentären Blutzuckererhöhung folgenden hypoglykämischen Phase.

Boller und Uiberrack stellten bei Anaciden und Subaciden einen deutlich höheren Blutzuckeranstieg als bei Norm- und Hyperaciden fest. Sie alkalisierten Hyperacide und sahen einen Anstieg des Blutzuckers, also Abhängigkeit des Blutzuckers vom Magen, die sich sogar künstlich beweisen ließ.

Fenz führte 1938 an 116 Diabetikern Untersuchungen durch. 65 waren anacid, 20 subacid, 22 normacid und nur 9 hyperacid. Diabetiker, die unter Insulin standen, hatten etwas seltener Anacidität. Bei gleichzeitiger Gabe von Insulin zur Zeit des Probetrunkes stiegen die Magensäurewerte erheblich höher an als ohne Insulin. Insulinresistente Diabetiker hatten meist normale Acidität. Es wurden auch häufig Durchfälle beobachtet. Verf. führt dies auf die niedrigen Magensäurewerte zurück.

Die heutige Auffassung über die Magensäureverhältnisse des Diabetikers ist wohl — von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen — die Annahme des Vorwiegens der Hyp- und Subacidität. Der Mechanismus: Hypoglykämie bewirkt Salzsäureanstieg und Hyperglykämie gibt Salzsäurehemmung — ist wohl zur Zeit allgemein anerkannt.

VII. Zentral-nervöse Steuerung als Ätiologie der Beziehung Blutzucker—Magen.

Die vielen Arbeiten über Blutzucker und Magentätigkeit weisen als Ziele der Untersuchungen neben der therapeutischen Blickrichtung die Klärung der tieferen Zusammenhänge im Gefüge des Gesamtorganismus auf. Bietet doch der Magen-Darmkanal in seiner

innigen Verknüpfung mit den Vorgängen des vegetativen Nervensystems die Möglichkeit und Notwendigkeit zahlreicher Untersuchungen in verschiedenster Variation. So haben zur Klärung der nervösen und nichtnervösen Korrelationen viele Experimente bei Tieren und Menschen heute bereits beachtliche Ergebnisse gezeitigt. Es seien in der Folge wieder die Auffassungen einiger Autoren der jüngsten Zeit zusammengefaßt. Es ist zu ersehen, wie zwar einige Punkte unbestritten sind, mit der Erklärung jedoch, daß das vegetative Nervensystem allein die Beziehungen Blutzucker—Magen regelt, geben sich durchaus nicht alle Autoren zufrieden.

Bereits in der Vorinsulinära wurde von Eppinger, Falta und de Corral die Auffassung vertreten, daß dem Inselsystem des Pankreas die inkretorischen Impulse durch die parasympathischen Nn. vagi würden. Trotzdem daraufhin Britton, Zunz, La Barre und Geiger die Richtigkeit dieser Annahmen durch eine Reihe von Versuchen bewiesen, wurden in der Folgezeit eine Reihe von schwerwiegenden Einwänden erhoben. Man legte als wichtigstes Argument die Erfahrung zugrunde, daß trotz vollkommener artefizieller nervöser Isolierung der Bauchspeiseldrüse der Kohlenhydrathaushalt keine merklichen Störungen erleide. Man nahm aus diesen Versuchen, die hauptsächlich von Minkowski, Hedon, Gayet, Grafe-Meythaler durchgeführt wurden, an, daß die Insulinabgabe vom Nervensystem völlig unabhängig sei. Die inkretionserregenden Reize würden direkt an den Inselzellen angreifen, die Nn. vagi spielten also bei der Blutzuckerregulation keine Rolle.

Aus dieser Ansicht geht jedoch lediglich hervor, daß die Blutzuckerregulation nach nervöser Isolierung des Pankreas keinen Zusammenbruch erleidet. Die Frage, ob unter physiologischen Bedingungen nicht dennoch nervöse Impulse auf die Inkretion des Pankreas ausgeübt werden, ist damit keineswegs verneint. Auch nach Durchtrennung der Nn. splanchnici erleiden Blutzuckernüchternwerte und alimentäre Belastungskurve keine auffallenden Störungen (Pollak) und doch zeigen andere Versuche wieder deutlich, daß z. B. die zu den Nebennieren hinziehenden sympathischen Nerven einen wesentlichen Teil der blutzuckerregelnden Faktoren darstellen.

Wie weit noch heute die Meinungen auseinandergehen, mögen die Ergebnisse der Beobachtungen von Lapp und Dibold (1933), Geiger und Mitarbeiter (1937), Chriestlieb (1938) und Monauni (1939) aufzeigen.

Lapp und Dibold kamen auf Grund ihrer Untersuchungen an Gesunden und Magenkranken zur Überzeugung, daß der Kohlenhydrathaushalt sowie die Beziehung Blutzucker-Magen der Steuerung durch den Vagus unterliegen.

Geiger und Mitarbeiter haben das Verhalten der Blutzuckerregulation nach Reizung und nach operativer Entfernung der Nn. vagi geprüft. Bei nach Pawlow vorbereiteten Hunden, die nicht narkotisiert waren, führte Reizung sowohl des rechten wie des linken peripheren Halsvagusstumpfes zu Herabsetzung der Blutzuckerwerte. Nach Durchtrennung des einen Halsvagusstumpfes kam es bei den Hunden ebenfalls zur Hypoglykämie, die einige Tage nach der Operation eintrat und mehrere Wochen lang von einem deutlichen Schwanken der Nüchternblutzuckerwerte begleitet war. Bei Kaninchen wurde durch einseitige Durchtrennung des Halsvagus der Blutzuckernüchternwert nicht beeinflußt. Auffallenderweise führte bei den Hunden die Durchtrennung des linken Halsvagus zur Erhöhung der alimentären Toleranz, rechtsseitige Vagotomie hatte aber eine Toleranzverminderung zur Folge. Die alimentäre Toleranz wurde bei Kaninchen durch linksseitige Halsvagusdurchtrennung herabgesetzt. Nach rechtsseitiger Vagotomie kam es bei den Kaninchen zu einer vorübergehenden Toleranzerhöhung, der aber auch in einigen Fällen Toleranzverminderung folgte.

Die Verff. schließen aus ihren Versuchen, daß die Nn. vagi eine wichtige blutzuckerregulatorische Rolle spielen und zwar so, daß dieselben die Insulinabgabe den Bedürfnissen des korrelativen Gleichgewichts entsprechend regeln und weiterhin die Inselfunktion unter die stete Kontrolle des Zentralnervensystems stellen.

Von Interesse in dieser Beziehung dürfte die Beobachtung von König sein, der eine Reihe von Diabetikern beschrieb, bei denen gleichzeitig ein Asthma bronchiale bestand. Es wird in diesem Zusammentreffen ein Beweis für die wichtige Rolle des Zentralnervensystems gesehen.

La Barre führte ein genial anmutendes Experiment durch, das ebenfalls die dominierende Rolle des vegetativen Nervensystems aufwies. Das Hirn eines Hundes wurde mit dem hypoglykämischen Blut eines anderen Hundes durchspült. Nun beobachtete man prompt bei dem ersten Hund gesteigerte Säureproduktion des Magens und erhöhte Motilität. Wurde das Gehirn des Hundes dann wieder mit normalem Blut durchspült, dann kehrten die Magensäure- und Motilitätsverhältnisse wieder zur Norm zurück, um bei erneuter Durchspülung mit hypoglykämischem Blut wieder oben beschriebene Veränderungen aufzuweisen.

Es wurde somit eindeutig das zentrale Abhängigkeitsverhältnis zwischen Blutzucker und Magentätigkeit bewiesen. Der Weg verläuft über die Vaguszentren im Thalamus und Hypothalamus.

Okada, der wie Wichmann und Gatzweiler auf Grund von Vagusdurchschneidungsversuchen ebenfalls eine zentrale Vaguswirkung für die Beziehung Blutzucker—Magen mitverantwortlich

macht, stellte 1937 eine neue Theorie über den Mechanismus der Verdauungstätigkeit auf. Okada und Mitarbeiter sprechen vom sog. humoneuralen Mechanismus, der neben dem neutralen via Vagus funktionierenden die Verdauungstätigkeit durch den Blutzuckerspiegel direkt beeinflussen soll.

Durch die klassischen Arbeiten von Pawlow ist der neurale Mechanismus der Verdauungstätigkeit klargestellt worden. Okada und Mitarbeiter fassen den von ihnen beobachteten humoneuralen Mechanismus als regulatorische Funktion des Körpers auf. Werden zuviel Kohlenhydrate aufgenommen und tritt damit Hyperglykämie ein, dann werden die sekretorischen und motorischen Vorgänge des Verdauungsapparates eingeschränkt oder unterdrückt, das Individuum fühlt Sättigung. Weitere Nahrungsaufnahme erfolgt nicht, die Verdauungsvorgänge werden verlangsamt. Auf Hypoglykämie dagegen reagiert der Körper mit lebhafter Magen-, Gallen- und Pankreassekretion und energischen Bewegungen des Verdauungstraktus. Es stellt sich auch durch die Hypoglykämie Hungergefühl ein, der Mensch drängt nach Nahrungsaufnahme.

Der Mechanismus der Speichelsekretion wurde als ausschließlich neural festgestellt, ebenso fehlt der humorale Reflex bei der Darmsekretion. Magen-, Pankreas- und Gallesekretion zeigen nach Okada reine humorale Mechanismen. Werden humorale Erreger gereicht (Histamin, Spinatextrakt per os oder subcutan), so werden die Magendrüsenzellen direkt lebhaft erregt. Sekretin soll auch humoral die Pankreas- und Leberzellensekretion und die motorische Funktion des Magen-Darmkanals erregen und fördern. Diese Wirkung erstreckte sich in den Versuchen auch auf nervenlosen Segmente.

Okada und Mitarbeiter sind also der Ansicht, daß die motorische und sekretorische Funktion des Magen-Darmkanals durch alle drei Faktoren, neurale und humoneurale Mechanismen getätigt wird.

Monauni vertritt auf Grund eingehender Versuche über die Frage der Abhängigkeit der Sekretion und der Motorik des Magens von der Blutzuckerregulation das Vorhandensein einer gemeinsamen Oberursache, nämlich die Adrenalin-Insulinhypothese.

Über das Studium der Faktoren bei Hunger und Sattsein kommt Monauni zu der Annahme, daß Adrenalin, wenn es den Blutzuckerspiegel erhöht, gleichzeitig die Magensekretion und -entleerung hemmt. Das Insulin dagegen senkt den Blutzucker, regt die Magensekretion an und fördert die Magenmotorik.

Für die Annahme dieser Hypothese im Rahmen des Wechsels von Magensäure- und Blutzuckerprofil in objektiver Hinsicht und des Wechsels von Hunger und Sattsein in subjektiver Hinsicht muß

ebenfalls ein nervös-hormonales Wechselspiel von Regulation und Gegenregulation vorausgesetzt werden.

Endlich ist mit Sicherheit anzunehmen, daß bei vielen vegetativ stigmatisierten Magenkranken eine ganz besondere Einstellung der hormonalen Steuerung (Verhältnis des blutzuckersenkenden Inselapparates des Pankreas zu dem blutzuckererhöhenden Adrenalsystem und dem kontrainsulären Anteil der Hypophyse) vorliegt. Die Einstellung ist sicher von Fall zu Fall verschieden, beeinflußt aber die Blutzuckerkurve, die dann von sich aus wieder die verschiedenen Erscheinungen am Magen-Darmkanal auszulösen vermag.

Auch die postoperativen hypoglykämischen Erscheinungen weisen auf die nervöse Regulation hin. Nach Chriestlieb ist diese Störung des Zuckerstoffwechsels als Ausdruck der durch die Operation geschädigten Ganglien in der Magengegend aufzufassen. Den experimentellen Nachweis dieser Annahme führten erneut Koranyi und Takats-Cuthert in der bereits geschilderten Erhöhung der Zuckertoleranz durch Anästhesie bzw. Exstirpation des Ganglion coeliacum.

VIII. Die Rolle des Insulins in der Beziehung Blutzucker—Magen.

Falta empfahl bereits 1926 die Anwendung von Insulin zur Mast bei Magersucht, da es die Säureproduktion des Magens anrege. F. betonte dabei, daß er das Insulin für den von Durig geforderten (hypothetischen) Appetitstoff halte.

Es ergab sich nun die Frage, ob die erhöhte Magensäureproduktion durch das Insulin allein hervorgerufen würde, ob primär oder sekundär die Blutzuckersenkung der auslösende Faktor sei und ob ein Unterschied bei verschiedenen Erkrankungen bestehe.

In der Folgezeit wurde diese Fragestellung wie überhaupt der Einfluß des Insulins auf Blutzucker und Magen von einer Reihe von Autoren (Rossi, Boldyreff, Stewart, Kalk, Meyer, Lapp, Dibold, Okada, Livieratos, Brühl, Mellinghoff, Voges) in mannigfachen Versuchsreihen geprüft. Es wurden Untersuchungen an Gesunden mit intaktem Stoffwechsel, an Diabetikern, an Magen- und Darmkranken und an Tieren vorgenommen.

So berichtet 1932 Rossi über Magensäurekurven bei 8 Gesunden nach Ewaldschem Probefrühstück und einmaliger oder mehrmaliger Injektion von 20 E Altinsulin. Es ergab sich Vermehrung der freien HCl und der Gesamtacidität; die Größe der Sekretionssteigerung war individuellen Schwankungen unterworfen. Ein Unterschied in dem Verhalten Magengesunder und Magenkranker (Ulcera) wurde nicht beobachtet. Bei längerer Behandlung schwand häufig die sekretions- und aciditätssteigernde Wirkung des Insulins.

Boldyreff und Stewart untersuchten dann bei Hunden den Magensaft nach Insulininjektionen. Die mittlere Dosis betrug 7 E. Es wurden verschiedene Insuline verglichen (alles Einfach-Insuline). Sie zeigten alle Steigerung der Magensekretion mit hoher Gesamtacidität und freier HCl.

Kalk und Meyer führten die Erregung der Magensekretion auf Hyperinsulinämie zurück und behaupteten, daß jede Blutzuckererniedrigung auf einer Hyperinsulinämie beruhe. Bei Versuchen mit Phlorrhizin, das ebenfalls den Blutzucker erniedrigt, fanden sie keinen Anstieg der Magensekretion.

Die letzterwähnten Autoren nahmen also an, daß die gesteigerte Magentätigkeit ein Symptom des hypoglykämischen Zustandes sei.

Lapp und Dibold dagegen konnten an einer größeren Versuchsreihe von Diabetikern, Nichtdiabetikern, Magengesunden und Magenkranken und durch Tierversuche beweisen, daß Blutzuckersenkung, die nicht durch Insulin, sondern durch perorale Zuckerzufuhr im Sinne der postalimentären Hypoglykämie erreicht wird, die Magensekretion nicht in dem Maße beeinflußt wie das Insulin. Dieses rief bei den Versuchen wesentlich höhere Werte an Menge und Zusammensetzung des produzierten Magensaftes hervor als die Zuckerzufuhr — trotz gleichtiefen Blutzuckersturzes.

Okade und Mitarbeiter stellten im Gegensatz zu Kalk und Meyer fest, daß auch nach Phlorrhizin fast immer Sekretionssteigerung des Magens resultiert, ohne daß dabei eine Blutzuckererniedrigung vorhanden zu sein braucht. Nach Okada tritt die Erregung der Magensekretion nur dann ein, wenn es zur Hypoglykämie kommt. Beendet man die Hypoglykämie durch Zuckerzufuhr oder hört sie spontan auf, dann ist auch die Sekretionssteigerung des Magens zu Ende. Regt man mit Phlorrhizin die Magensekretion an und durchschneidet dann den N. vagus, dann hört die Sekretion auf. Okada faßt diese Erscheinung als Ausdruck der neuralen Wirkungsweise des Phlorrhizins auf.

Albers und Fabian untersuchten die Magensäureverhältnisse bei nichtinsulinierten und insulinierten Diabetikern:

Beim Diabetiker, der bekanntermeise mehr zur Subacidität und Achylie neigt, sind auf Insulin andere Reaktionen zu erwarten als beim Stoffwechselgesunden.

So fand Albers nach Insulin beim Diabetiker zunächst gesteigerte Säuresekretion. Nach 10—12 Tagen Insulinbehandlung fielen 2 Typen auf: Typ I hatte auf die Insulinbehandlung mit Absinken der Säurewerte reagiert (in einem Fall bis zur histaminrefrektären Achylie), Typ II zeigte nur anfänglich Steigerung, dann aber ebenfalls Absinken der Säurewerte.

Wurde nach mehrtägiger Insulinierung ein erneuter Insulinstoß unternommen, dann war der erzielte Anstieg der Magensäure weniger hoch. Der Verfasser steht auf dem Standpunkt, daß stoßartige Säureproduktion nach jeder Insulininjektion allmählich zu einem Erschöpfungszustand der Magendrüsen und damit zum Absinken der Säureproduktion trotz chronischer Insulinwirkung führe. Nach Auslassen des Insulins wurde wieder Anstieg der Säure beobachtet. Man vergleiche mit letzterer Beobachtung die Mitteilung von Rossi, der häufig auch beim Stoffwechselgesunden nach längerer Insulinbehandlung die sekretionssteigernde Wirkung des Insulins schwinden sah.

Fabian fand übereinstimmend mit anderen Autoren, daß beim Diabetes mell. ohne Insulinbehandlung Subacidität bis Achylie bei gleichzeitiger mechanischer Entleerungsbeschleunigung des Magens besteht, was beim insulinierten Diabetiker nicht mehr der Fall ist. Bei ihm sah F. eher Superacidität und normale Magenmotorik.

Es war bald bekannt, daß Insulin ein stärkerer Säurelocker als Histamin ist. Livieratos empfahl 1936 das Insulin zur Feststellung echter oder scheinbarer Achlorhydrie. Es soll in Mengen von 8—20 E gegeben werden, wobei die unangenehmen Nebenwirkungen ausbleiben sollen. L. fand bei 50 Patienten mit Erkrankungen des Magens bzw. Veränderungen des Magenmechanismus, daß subkutane und intravenöse Insulinapplikation zu Steigerung der Acidität und Menge des Magensaftes führt, die 2 Stunden und länger anhält. Diese Steigerung war vom Eintreten der Hypoglykämie abhängig. Bei den beobachteten Diabetikern trat keine Veränderung in der Magentätigkeit ein, solange der Blutzucker noch über der physiologischen Norm lag.

Im Sinne der Auffassung Okadas über den humoneuralen Funktionsmechanismus kann also schon aus den bis jetzt beschriebenen Versuchen gesagt werden: Hyperglykämie hemmt die Magenfunktion, Hypoglykämie regt sie an. Die Rolle des Blutzuckers im Rahmen der Magentätigkeit kann gewissermaßen mit der Rolle des Sauerstoffs im Blut in Bezug auf die Respirationstätigkeit verglichen werden. Nimmt der Blutzucker ab, dann wird das im Zentralnervensystem befindliche Funktionszentrum des Magens gereizt, der Magen sezerniert stärker, die Motilität nimmt zu — — so wie bei fallendem Sauerstoffgehalt des Blutes das Respirationszentrum in der Medulla oblongata angeregt wird und vertiefte Atmung die Folge ist.

Einen ausgezeichneten Beitrag zur Frage des Insulineinflusses auf Blutzucker und Magen lieferte 1938 Brühl. Die Arbeit gibt einerseits einen guten Hinweis zur Verwendung des Insulins als Diagnostikum bei schweren Lebererkrankungen und andererseits eine gut verständliche Darstellung der Insulinwirkung im KH-Stoffwechsel.

Verf. injizierte zunächst Stoffwechselgesunden je 10 E Insulin. Der Blutzucker senkte sich übereinstimmend bei allen nach 20 bis 30 Minuten rasch bis zum tiefsten Punkt (40—55 mg %). Nach der 30. Minute erfolgte steiler Anstieg bis zu subnormalen Werten, danach langsamer Angleich an die Ausgangswerte.

Gleichzeitig wurde die Magensekretion beobachtet. Es waren individuelle Unterschiede festzustellen. Gemeinsam war der Sekretionsanstieg etwa in der 30. Minute nach der Injektion, selten bereits der Anstieg in der 20. Minute. Nach einer Stunde war noch gesteigerte Acidität vorhanden, sie blieb nicht erhalten, sondern nahm langsam im Verlauf von 1—2 Stunden ab. Die Sekretmenge zeigte keine charakteristische Veränderung. Verf. glaubt, daß sie unbedeutend für den Insulineffekt sei.

Es wurde nun von Brühl weiter der Insulineinfluß auf Blutzucker und Magen bei einer Reihe leichterer und schwererer Lebererkrankungen untersucht.

In allen Fällen von Leberschäden ergab sich nach Insulin:

1. Spät einsetzende Hypoglykämie,
2. Verzögerung der Magensekretionssteigerung.

Bei schweren Leberparenchymschäden waren diese Symptome besonders markant. In Fällen von Laennecscher atrophischer Lebercirrhose, Cirrhose cardiaque, schwerem Ikterus simplex und carcinombedingtem Okklusionsikterus war nämlich die Latenzzeit von der Insulininjektion bis zum Auftreten der Magensekretionssteigerung verlängert, und zwar bis zur 50.—60. Minute (normal etwa 30 Min.). Je stärker der Leberschaden war, desto länger war die Latenzzeit.

Bedingt ist diese Verzögerung der Magensekretion ohne Zweifel durch den Blutzucker. Er wies demgemäß nach Insulin bei den Leberkranken eine wesentlich langsamere Senkung auf als bei den Gesunden. Der hypoglykämische Wert wurde erst etwa um die 50. Min. nach der Insulingabe erreicht (normal 20.—30. Min.). Die Blutzuckerkurve war gegenüber dem normalen Verlauf abgeflacht die ganze Reaktion erschien träger.

Die Magensekretionsverzögerung nach Insulin war also am ausgeprägtesten bei schwer Leberkranken; sie trat frühestens in der 40., häufiger in der 50.—60. Minute auf. Die Gruppen mit klinisch latentem Leberschaden oder leichterer Parenchymschädigung zeigten Übergangswerte von der normalen zur verzögerten Latenzzeit, wie auch reversible Lebererkrankungen mit fortschreitender Heilung in ihrer Magensekretion wieder zu normalen Werten zurückkehrten.

Brühl weist auf die wichtige Rolle der Leber hin. In der spät einsetzenden Hypoglykämie sieht er den Effekt einer zentralen Vaguswirkung, der durch die geschädigte Leberfunktion bedingt ist.

Da der Zustand der Leber eine hervorragende Rolle in der Formung der Blutzuckerkurve und damit auch des Magensekretionsablaufes spielt, schlägt Verf. die insulinbedingte Magensekretionsverzögerung als diagnostisches Mittel zur Erkennung von Leberschäden vor. Zuverlässigen Wert hat nach seinen Untersuchungen die Probe jedoch nur bei schweren Leberschäden.

Brühl gibt eine gut verständliche Darstellung des Insulinwirkungsmechanismus und der Rolle der Leber:

1. Insulin oxydiert vermehrt den Zucker in den Zellen zu irreversiblen Oydationsprodukten.
2. In den Depots — Muskeln und Leber — wird unter Insulin vermehrt Glykogen polymerisiert.
3. Insulineinwirkung bedingt erhöhte Zellpermeabilität für Kohlenhydrate. (Auf dieser Erkenntnis gründet sich die moderne Diabetespathogenese v. Brentano).

Wenn also das Blut immer mehr an Glykogen verarmt, dann leidet auch dadurch die Versorgung der Gewebe mit Kohlehydraten. Die nervösen Zellelemente werden durch den KH-Mangel zuerst gereizt, es kommt von seiten des vegetativen Nervensystems zu den bekannten hypoglykämischen Erscheinungen bzw. Reaktionen, als deren eine die Magensekretionssteigerung aufgefaßt werden kann. Inzwischen ist aber auch das Gegenregulationsorgan, die Nebenniere, alarmiert, Adrenalin wird ausgeschüttet, das die Remobilisierung von Kohlehydraten aus den Depots besorgt. Bei gestörter Leberfunktion versagt nachgewiesenermaßen dieses wichtige Glykogendepot in bezug auf die primäre Tesaurierung von Kohlehydraten nach Insulineinwirkung. Die hervorragende Rolle der Leber im KH-Stoffwechsel ist damit erneut bewiesen.

Auch andere Autoren, Klein, Meythaler und Schrott beschreiben bei Leberschäden gleichsinnige Veränderungen der Blutzuckerkurve nach Insulin.

Zur Wirkungsweise von Depot-Insulin.

Die in den letzten Jahren vollzogene Umstellung der Behandlung des Diabetes auf Verzögerungsinsuline zeitigte viele Untersuchungen über die Wirkung dieser Insuline. Auffallenderweise sind jedoch bis zum Jahre 1939 nur Untersuchungen über die Wirkungsweise der Depot-Insuline bei Diabetikern veröffentlicht. Es fehlten bis dahin Berichte über eingehendere Untersuchungen an Stoffwechselgesunden. Vergleiche der Wirkung der Depot-Insuline an Stoffwechselgesunden und an Diabetikern waren notwendig.

Daher war die Arbeit von Mellinghoff und Voges über Verzögerungsinsuline bei Stoffwechselgesunden zu begrüßen.

Es wurden durchgeführt:

23 Versuche mit Depot-Insulin Bayer,
15 Versuche mit Zinkprotamin Novo und
10 Altinsulinversuche.

Die Verff. beobachteten vor allem den ersten 5-Stunden-Abschnitt der Insulinwirkung, insbesondere den Wirkungseinsatz und die Wirkungsdauer des Insulins, die Blutzuckerbewegung und das Schockbild. Zur Beobachtung kamen nur Patienten ohne Störung des Stoffwechsels, meist Rekonvaleszenten, zur Beobachtung Eingewiesene, Gichtkranke und Malariafälle. Alle Versuchspersonen bekamen eine Standardkost — tgl. 120 g Fett, 120 g KH, 100 g Eiweiß, entsprechend 2000 Kal. Die Insulininjektionen wurden früh nüchtern vorgenommen, der Blutzucker halbstündlich bestimmt. Die Patienten blieben bis zum Mittag nüchtern. Ab Mittag erfolgte Nahrungsaufnahme, gleichzeitig wurde das Blutzuckertagesprofil aufgenommen.

Verff. kamen zu folgenden Versuchsergebnissen:

Die Depot-Insuline zeigen an Stoffwechselgesunden, in der Dosis von 40 E nüchtern gegeben, schnellen und wirkungsvollen Effekt, der sich nicht wesentlich von dem des Einfach-Insulins unterscheidet. Der relativ stärkste Blutzuckerabfall erfolgt in vielen Fällen bereits in der ersten halben Stunde, die Blutzuckersenkung setzt sich noch 1—2 Stunden fort. Meist wird der Tiefpunkt innerhalb von 2 Stunden erreicht, nur in wenigen Fällen erst nach der 3. Stunde.

Der Wirkungseinsatz der Depot-Insuline kam also dem des Einfach-Insulins nahe, in wenigen Fällen trat eine unerhebliche Verlangsamung ein. Im weiteren Verlauf wurde bis zur 5. Stunde nach der Insulininjektion keine entscheidende Hebung der Blutzuckerkurve beobachtet.

Es traten, wohl infolge der hohen Insulindosen, häufig vegetative Symptome (Zerstreutheit, Niedergeschlagenheit, Unruhe, Apathie, Verwirrtheit) sowie ausgesprochen hypoglykämische Zustände auf. Infolgedessen mußten oft Kohlehydrate zugeführt werden, der Einfluß der Depot-Insuline auf das Blutzuckertagesprofil konnte daher in vielen Fällen nicht erfaßt werden. In einigen Fällen war jedoch noch 16 Stunden nach der Injektion deutliche Senkung des Blutzuckerspiegels zu erkennen. Wurde nochmals Insulin gegeben, also doppelt belastet, dann war die Blutzuckersenkung am nächsten Tag noch deutlicher.

Die Gegenregulation nach Depot-Insulin wurde als gering angesehen, sie war individuell verschieden.

Die angewandten verschiedenen Depot-Insuline zeigten keinen wesentlichen Wirkungsunterschied.

Beiträge zur Wirkungsweise des Depot-Insulins auf die Magensaftproduktion.

(Aus der Abtl. für Stoffwechselkrankheiten und Ernährungsstörungen des Wiener Städt. Krankenhauses Wien-Lainz.)

Die vielfach empfohlene Anwendung der Einfach-Insuline als magensekretions- und damit appetitförderndes Mastmittel gab Veranlassung, an unserer Abteilung Versuche über die Wirkungsweise von Depot-Insulin als Säurelocker des Magens einzuleiten.

Die therapeutische Anwendung des Depot-Insulins erstreckt sich zur Zeit auf die Behandlung des Diabetes mell. Eine Großzahl von Veröffentlichungen existiert demgemäß über die Wirkungsweise bei Diabetikern, bei Stoffwechselgesunden dagegen wurden bisher nur wenig Depot-Insulinversuche vorgenommen. Wurden solche Versuche gemacht, dann beschränkten sie sich auf die blutzuckersenkende Eigenschaft der Verzögerungsinsuline.

Das Ziel meiner Untersuchungen war daher, die unmittelbare Folge der Blutzuckersenkung, nämlich die Magensekretionssteigerung im Sinne einer eventuellen therapeutischen Anwendung zu prüfen.

Es sei vorausgenommen, daß die Versuchsergebnisse keinen Anspruch auf vorbehaltlose Propagierung eines 100 % sicher wirkenden Säurelockers darstellen, sie sind vielmehr der Anfang langer Versuchsreihen, die nötig sind, um diese Frage zu klären und sollen weitere Kreise zu Versuchen in gleicher Richtung anregen.

Es ist bekannt, daß hohe Dosen von Depot-Insulin (40, 60, 80 E) beim Stoffwechselgesunden zu schweren hypoglykämischen Schocks führen können (Mellinghoff und Voges). Bei den vorliegenden Versuchen wurden daher zur Verhütung solcher Erscheinungen — bei den Versuchspersonen handelte es sich außerdem um vegetativ labile Individuen — grundsätzlich nur 20 E Insulin pro dosi injiziert.

Zur Anwendung kamen drei Präparate, das Zink-Protamin-Insulin, das Nativ-Insulin als Depot-Insuline und das Insulin-Novo als Einfach-Insulin.

Die Auswahl der Versuchspersonen erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

Alle Lebensalter, keine Störung des KH-Stoffwechsels. Im Hinblick auf die Fragestellung wurden Patienten ausgewählt, bei denen bereits seit kürzerer oder längerer Zeit eine Störung der Magentätigkeit, insbesondere der Sekretion bestand. Dazu kamen als Vergleich einige Kranke mit normaciden Magenbeschwerden.

Die Versuche erstreckten sich auf 23 Personen und zwar:

12 Fälle mit Gastritis subacida oder anacida,
1 Fall von Gastritis hyperacida,
4 Fälle mit sub- bzw. anacidem Ulcus ventr. oder Ulcus duod.
6 Fälle mit normaciden Magenbeschwerden.

Die Patienten wurden möglichst unter gleiche Versuchsbedingungen gestellt. Die Kost war bei allen ziemlich gleich, meist Gastritis- oder Ulcuskost. Die Versuche wurden nicht am Anfang oder Ende, sondern mitten in der Diätkur gemacht, um zu verhindern, daß die Versuchsergebnisse durch die in manchen Fällen mit fortschreitender Heilung erzielte Besserung der Magenfunktionsverhältnisse beeinflußt würden.

Zur Beurteilung der Insulinwirkung war der Vergleich mit den jeweiligen Sekretionsverhältnissen des Magens oder Insulin notwendig. Daher bestimmte ich zu Beginn bei sämtlichen Versuchspersonen die Magensäurewerte nach Bouillon- oder Alkoholprobefrühstück mittels fraktionierter Ausheberung und gleichzeitig die Blutzuckerkurve während 4 Stunden.

Die Insulininjektionen, subcutan gegeben, erfolgten um 7 Uhr früh, wobei gleichzeitig das Nüchternsekret ausgehoben wurde. Dann erfolgte in Abständen von 15—30 Minuten die fraktionierte Ausheberung mittels der Einhornschen Sonde, die während der 2 bis 4 Stunden dauernden Versuchszeit im Magen behalten wurde. Zu gleichen Zeitabständen wurde aus der Fingerbeere Blut zur Blutzuckerbestimmung entnommen.

Die Bestimmung der Säurewerte der ausgeheberten Sekretfraktionen erfolgte zunächst qualitativ mit Kongopapier, dann quantitativ mit Phenolphthalein und Töpfers Reagenz als Indikatoren. In Fällen von kongonegativen Werten wurde die Pepsinprobe mit gekochtem Eiweiß angestellt. Außerdem wurde Menge, Aussehen und Schleimgehalt des Ausgeheberten verzeichnet.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach der Methode Hagedorn-Jensen.

Um den Einfluß der Insuline möglichst den physiologischen Magenverhältnissen anzupassen, nahmen die Patienten nach der 2—4 Stunden dauernden Ausheberung wieder die gewohnte Kost zu sich. Die Magenausheberungen erfolgten erneut in der Mehrzahl der Fälle einen oder mehrere Tage nach der Insulingabe, um eventuelle protrahierte Insulinwirkung festzustellen. Da die Patienten nach der Ausheberung nicht nüchtern blieben, konnten Blutzuckertagesprofile nicht aufgestellt werden. Vielmehr gaben auch hier wieder erneute Blutzuckerbestimmungen an darauffolgenden Tagen Hinweise auf die Insulinwirkung.

Die Befunde ordnen sich nach folgenden Gesichtspunkten: (Vergleich: Nachstehende Tabelle).

1. Säureeinstellung vor Insulin.
2. Nüchternblutzucker: tiefstem Blutzuckerabfall nach Insulin.
3. Zeit bis zum tiefsten Blutzuckerabfall nach Insulin.
4. Höchster Säurewert nach Bouillon- oder Alkoholfrühstück.
5. Zeit bis Erreichen vorstehender Säurewerte.
6. Höchster Säurewert nach Insulin.
7. Zeit bis Erreichen des vorstehenden Säurewertes.
8. Nachgewiesene Dauer der Sekretsteigerung nach Insulin.
9. Höhe und Zahl der Insulingaben.
10. Auftreten von hypoglykämischen Erscheinungen.
11. Vermehrung (+) oder Verminderung der Sekretmengen nach Insulin.
12. Anmerkung über Effekt der Depot-Insulingabe.

Die Versuchspersonen:

1. ♂ 57 J., Cholecystopathie, Gastritis subacida,
2. ♂ 37 J., Gastritis subacida,
3. ♂ 32 J., Gastritis subacida,
4. ♂ 54 J., Gastritis anacida,
5. ♂ 30 J., Gastritis subacida,
6. ♂ 50 J., Claudicatio intermittens, Gastritis subacida,
7. ♀ 32 J., Gastritis subacida,
8. ♂ 40 J., Gastritis anacida,
9. ♂ 60 J., Gastritis anacida,
10. ♂ 32 J., Cholecystopathie, Colitis mucosa, Gastritis anacida,
11. ♂ 53 J., Colitis, beginnende Cirrhosis hepatis, Anacidität,
12. ♂ 44 J., Alkoholneuritis, Neurasthenie, Gastritis anacida,
13. ♂ 40 J., Ulcus ventr., Anacidität,
14. ♂ 35 J., Ulcus ventr., Anacidität,
15. ♀ 51 J., Ulcus ventr., Anacidität,
16. ♂ 40 J., Ulcus duod., Subacidität,
17. ♀ 25 J., chron. Adnexitis, Gastroduodenitis, normacid,
18. ♂ 44 J., normacide Gastritis,
19. ♂ 50 J., normacide Gastritis,
20. ♂ 48 J., normacides Ulcus duod.,
21. ♀ 40 J., normacides Ulcus duod.,
22. ♂ 18 J., normacides Ulcus duod.,
23. ♀ 55 J., Gastritis hyperacida.

Versuchsbericht über zwei charakteristische Fälle:

1. Fall Nr. 11: H. F., 53 J., beginnende Cirrhosis hepatis, anacid. Die erste fraktionierte Ausheberung nach Bouillon ergab keine freie HCl und nur ganz geringe Gesamtacidität. Alle Portionen waren kongo-negativ. Histamin- und Pepsinprobe eben-

Tabelle der Versuchsergebnisse nach vorstehender Aufstellung:

(Die Nummerierung wagerecht fortlaufend bezeichnet die in der vorstehenden Aufstellung genannten Gesichtspunkte, senkrecht Reihenfolge der Patienten)

Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1.	Sub: acida	110/105	3 Std.	Rg. – Peps.+	–	40/80	4 Std.	9 Std.	1× 20 DJ	–	+	Nach Dep. 3ns. annaltende Stargetsteigerung
2.	"	110/105	1 "	Rg. – Peps.+	–	40/50	3½ "	4 "	"	–	+	Nach DJ Sekretsteigerung
3.	"	110/80	1¼ "	30/50	1½ Std.	30/50	4 "	–	"	–	–	Keine Steigerung
4.	an: acida	95/80	1¼ "	Rg. – Peps.+	–	6/50	4 "	10 "	"	–	+	Nach DJ geringe Steigerung
5.	sub: acida	100/75	¾ "	Rg. – Peps.+	–	80/90	1¼ "	3 "	"	–	+	Nach DJ Steigerung
6.	"	110/80	¾ "	30/45	½ Std.	74/84	1½ "	2 "	1× 20 ES	–	+	Nach Einfarn-Ins. kurze Steigerung
7.	"	116/67	¾ "	18/36	1¼ "	ES 60/82 DJ 30/55	3 " 1	1¼ 3 Tag!	1×ES 3×DJ	–	+ +	Nach ES kürzer dauernde Steigg. als nach DJ
8.	an: acida	100/60	1¼ "	Rg. – Peps. –	–	Rg. –	–	–	2× DJ	–	–	Reine Steigg.
9.	"	120/80	2 "	Rg. – Peps.+	–	14/24	1 "	2 Tage!	"	–	+	annaltende Steigg.
10.	"	108/87	2 "	Rg. – Peps.+	–	54/64	2 "	3 " !	3× DJ	–	+	annaltende Steigg
11.	"	105/55	3 "	Rg. – Peps.–	–	Rg.–	–	–	2 DJ	+	–	Reine Steigerung
12.	"	130/68	2 "	Rg. – Peps.+	–	16/32	3. Tag	2 Tage!	5× DJ	–	+	Nach 3 Tagen DJ Gabe Steigg.
13.	Ulcus anacid	82/50	2½ "	25/35	1½ Std.	90/100	3 Std.	1 Tag	1× DJ	–	+	Nach DJ Steigg
14.	"	110/68	4½ "	Rg. – Peps.+	–	Rg.–	–	–	2× DJ	–	–	Reine Steigg
15.	"	115/74	4 "	Rg. – Peps.+	–	Rg.–	–	–	1× DJ	–	–	Reine Steigg
16.	Ulcus Subacid	104/75	2½ "	30/40	2 Std.	70/80	1½ "	2 Tage	"	–	+	Steigerung
17.	Gastritis normacid	93/82	1½ "	60/70	1 "	30/65	4 "	–	"	–	–	Nach Dep 3ns Abfall !
18.	"	117/80	4 "	60/64	1½ "	ES 84/100 DJ: 30/40	1½ " 1 "	Reinacrat: tan 1 Std.	1×ES 1×DJ	–	–	Nach DJ kurz annaltende Steigg
19.	"	121/95	1¾ "	60/70	45 Min.	80/90	3 "	Ab: fall	1× DJ	–	–	Ger nge nent an: naltende Steigg
20.	Ulcus normacid	103/68	4½ "	60/70	1¼ Std.	80/100	2 "	"	1× DJ	–	–	Ger nge nicht an: naltende Steigg
21.	"	106/91	4 "	50/60	¾ "	42/64	4 "	"	"	–	–	Reine Steigg
22.	"	105/81	3 "	Rg. – Peps.+	–	10/20	4 "	10 Std.	"	–	+	Steigerung
23.	Gastritis hyper: acid.	98/50	4½ "	74/86	1½ "	45/65	½ "	Ab: fall	4× DJ	–	–	Nach 4 Tg DJ Reine Steigg.

falls negativ. Nach 2 Tagen Depot-Insulin (2mal je 20 E Nativ-Ins.) erneute Ausheberung: Alle Proben kg. neg., gegenüber dem Befund bei der ersten Ausheberung war in keiner Beziehung nach Depot-Ins. eine Änderung in den Magensekretionsverhältnissen eingetreten.

2. Fall Nr. 9: E. U., 60 J., anacide Gastritis. Bei den ersten fraktionierten Ausheberung nach Bouillon war der höchste Säurewert $^{8}/_{30}$, er trat nur vorübergehend auf. Die Pepsinprobe war in diesem Fall positiv.

   Nach 2 Tagen Depot-Insulin (2mal je 20 E Nativ-Insulin) erneute fraktionierte Ausheberung: Säurewert $^{10}/_{24}$—$^{14}/_{24}$ Dauer dieser Sekretionssteigerung 4 Stunden!

Was ist nun aus den Untersuchungen als Ergebnis zu schließen?

In einer verhältnismäßig großen Zahl von Fällen ist nach Depot-Insulin Steigerung der Menge und der Acidität des Magensekretes zu erkennen. Von 23 Fällen reagieren 12 mit kürzer oder länger dauernder Anregung der Magenfunktion auf Depot-Insulin.

Überblickt man die nach der Aciditätsstufe geordneten Fälle, dann zeigt sich die Sekretsteigerung meist bei denen mit Sub- und Anacidität. Dabei reagieren die sub- und anaciden Gastritiden stärker mit Säuresteigerung als die sub- und anaciden Ulcera des Magens und des Duodenums. Von 12 Fällen mit Gastritis sub- bzw. anacida zeigen 8 Fälle Aciditätssteigerung mit längerem Anhalten nach Depot-Insulin, ein Fall zeigt Steigerung nach Alt-Insulin, die jedoch rasch zurückgeht.

Auffallend ist dabei, daß die anaciden Gastritiden, bei denen die Pepsinprobe positiv ausgefallen war, mit Auftreten von freier Säure reagierten, während bei pepsinnegativem Befund die Säureproduktion auch bei wiederholter Insulingabe nicht angeregt werden konnte. In diesen Fällen ließ sich auch mit Histamin keine Säureproduktion erreichen.

Die 4 beobachteten Ulcera des Magens und des Duodenums mit Sub- und Anacidität zeigten in zwei Fällen Steigerung, die noch nach 24 bzw. 48 Std. nachzuweisen war. In den beiden anderen Fällen ergab sich trotz des positiven Pepsinbefundes keine Aciditätssteigerung.

Die Normaciden reagierten kaum. Von den 6 Versuchspersonen zeigte die eine länger anhaltende, die andere nur kurzdauernde Verstärkung der Acidität.

Die Gastritis hyperacida wies trotz viermaliger Depot-Insulinapplikation keine Steigerung, sondern eher Abschwächung der Magensaftacidität auf.

Es ist weiterhin zu beachten, daß die in 50 % der Fälle aufgetretene Steigerung der Magensäureproduktion in etwa 30 % unter

einmaliger Depot-Insulingabe, der Rest unter mehrmaliger, an aufeinanderfolgenden Tagen ausgeführter Insulininjektion zustande kam.

Zur Frage der Veränderung der Gesamtacidität und der freien Salzsäure nach Depot-Insulin ist zu sagen, daß kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden konnte. Freie und gebundene HCl wurden unter dem Einfluß des Verzögerungsinsulins ungefähr im gleichen Maße verstärkt.

Betrachten wir den Zusammenhang zwischen der Magensekretion und der Blutzuckerkurve:

In der Nüchternblutzuckereinstellung sämtlicher Versuchspersonen läßt sich keine Abhängigkeit von der Erkrankung erblicken. Die Zeit vom Nüchternwert bis zur tiefsten Senkung nach Insulin ist nicht einheitlich, sie schwankt zwischen einer und vier Stunden. Dagegen zeigen die Fälle mit Altinsulininjektion durchweg die bekannte Blutzuckersenkung ½—¾ Std. nach der Injektion. Übereinstimmend mit früheren Untersuchungen zeigte sich der Säureanstieg immer mit dem Blutzuckerabfall einhergehend. Allerdings liegt beim Depot-Insulin der Punkt des tiefsten Blutzuckers meist zeitlich vor der Stufe höchster Säureproduktion. Man hat den Eindruck, daß das Depot-Insulin eine gewisse Latenzzeit benötigt, um über den fallenden Blutzuckerspiegel die Magensekretion anzuregen.

Zum Unterschied der Wirkungsweise des Einfach- und des Depot-Insulins kan aus den Versuchen noch gesagt werden, daß die Säureproduktion durch Einfach-Insulin meist höher und kurz dauernd lag, während sie nach Depot-Insulin niedriger, aber länger anhaltend resultierte.

Die Dauer der Säuresteigerung war sehr verschieden. Es wurden Steigerungen beobachtet, die nur 4—8 Std. andauerten, neben 2 bis 3 Tage wirkenden Sekretsteigerungen. Gegenüber Einfach-Insulin ergab sich auch für die Wirkungszeit beim Depot-Insulin die Verlängerung als charakteristischer Unterschied.

Bei der beschränkten Zahl der hier vorliegenden Untersuchungen ließ sich nicht feststellen, ob ein Unterschied in der Wirkungsweise von Zink-Protamin-Insulin und Nativ-Insulin besteht. Von 12 Zink-Protamin-Fällen reagieren 8 mit Steigerung, von 10 mit Nativ-Insulin Behandelten reagieren 4 mit Steigerung der Magensekretion.

In 4 von 5 Fällen, die die Voraussetzung zur Säureproduktion bei kongonegativem Probeausheberungsergebnis boten (Sub-Anacidität, positive Pepsinprobe) konnte erst durch mehrmalige Insulingabe die Säureproduktion angeregt werden.

Berücksichtigen wir noch die Menge des Sekrets: Nach Depot-Insulin waren die Portionen der fraktionierten Ausheberung durchweg um ⅓ der Portionen der Normalausheberung nach Bouillon oder Alkoholprobefrühstück vermehrt.

Hypoglykämische Symptome wurden nur in einem Fall beobachtet. Es handelte sich bei diesem Patienten um eine beginnende Lebercirrhose, weshalb wohl der beobachtete tiefe Abfall der Blutzuckerkurve von 105 auf 55 mg % nach nur 20 E Depot-Insulin auf die gestörte regulatorische Tätigkeit der Leber zurückgeführt werden kann.

Die Blutzuckersenkung nach Depot-Insulin bewegte sich in den untersuchten Fällen bis zu dem obenerwähnten Wert von 55 mg% und erreichte meist Werte von 70 bis 80 mg%. Die Zeit vom Nüchternwert bis zum tiefsten Wert war gegenüber dem Einfach-Insulin verlängert, sie betrug im Mittel in über der Hälfte der Fälle 2 bis 4 Stunden. Ebenso erfolgte die Rückkehr der Blutzuckerwerte in die Zone des Nüchternwertes im selben Maße langsamer als beim Einfach-Insulin.

Zusammenfassung.

An 23 stoffwechselgesunden Patienten mit sub-, anaciden, norm- und superaciden Magenbeschwerden sowie Ulcera des Magens und des Duodenums wurden Versuche mit einmaliger und mehrmaliger Injektion von je 20 Einheiten Depot-Insulin (Zink-Protamin-Insulin und Nativ-Insulin) durchgeführt und die Wirkung auf Blutzuckerkurve und Magensaftproduktion beobachtet. Bei 3 Fällen wurden Kontrolluntersuchungen mit Einfach-Insulin (Novo) gemacht.

In 50 % der Versuche ergab sich nach einmaliger oder mehrmaliger Depot-Insulininjektion Steigerung des Magensaftes in bezug auf Menge und Gehalt an freier und gebundener Salzsäure. Die Steigerung hielt bei einmaliger Injektion längstens 10 Stunden, bei mehrmaliger an aufeinanderfolgenden Tagen ausgeführter Injektion längstens 3 Tage an.

Das Maximum der Blutzuckersenkung wurde nach 1—4 Stunden erreicht. Diese Zeit war gegenüber dem Einfach-Insulin verlängert.

Besonders gut reagierten mit Säureanstieg Sub- und Anacide, bei denen das Vorhandensein von Pepsin noch nachgewiesen werden konnte. Norm- und hyperacide Magenkranke reagierten wenig oder gar nicht mit Säureproduktion. In den Fällen von Säureanstieg war die Sekretmenge etwa um ein Drittel gegenüber der Norm vermehrt.

Aus den berichteten Beziehungen zwischen Blutzucker und Magen geht hervor, mit welch enger Abhängigkeit beide Faktoren gekoppelt sind. Die vielen und mannigfach ausgestalteten Versuche der letzten Jahre haben mehr Einheit in die Auffassungen gebracht. Neue Erkenntnisse, z. B. die bedeutende Rolle der extrapankreatischen Duodenal- und Intestinalinkrete sind gewonnen worden. Die Beobachtungen zu tiefen Blutzuckerabfalls nach Magenoperationen gab Hinweis auf die Störung der physiologischen Beziehungen Blut-

zucker-Magen infolge lokaler Schädigung der Bauchganglien. Es ergaben sich aus dieser Erkenntnis prophylaktische und therapeutische Gesichtspunkte. Die zentralnervöse Steuerung wurde erneut als dominierendes Moment angesehen.

Die in den Versuchen über Beeinflussung der Magentätigkeit mit Depot-Insulin erzielte Aciditäts- und Sekretsteigerung bei sub- und anaciden Gastritiden mit Pepsinnachweis zeigt, daß die Darreichung von Verzögerungsinsulin als Säurelocker des Magens unter Umständen in Frage kommen kann. Infolge der längeren Wirkungszeit des Depot-Insulins kann dieses in geeigneten Fällen das Alt-Insulin ersetzen.

Zum Schlusse meiner Arbeit spreche ich Herrn Prof. Dr. Brentano für die Übernahme des Referates und Herrn Primarius Dr. Lapp für die Überlassung des Themas und die jederzeit bereitwillige Förderung meiner Untersuchungen meinen herzlichen Dank aus.

Literaturübersicht.

Baisset u. Bugnard: Sang 7, S. 875, 882, 894, 933 (1933).
Bance: Giorn. Med. Alto Adige, 11, S. 260 (1939).
La Barre: Arch. internat. Physiol. 40, S. 209 (1934); Bull. Acad. Med. Belg. V. s. 14, S. 469 (1934); Wien. kl. Wschr. 1935 I, S. 740.
Beckermann: C. r. Soc. Biol. Paris, 117, S. 1210 (1934), 119, S. 538 (1935).
— Dtsch. dem. Wschr. 1933 I, S. 683.
Becker-Geis: Dtsch. Arch. Klin. Med., 176, S. 154 (1934).
Brühl: Z. klin. Med., 135, S. 1 (1938).
Boller: Z. klin. Med. 134, 2/3 (1938).
Albers: Klin. Wschr., 1936 II, S. 1397.
De Barbieri: Rass. Clin., 36, S. 1 (1937), 38, S. 13 (1939).
Briganti: Arch. ital. Mal. appar. diger., 2, S. 99 (1937).
Boldyreff u. Stewart: J. of Pharmacol., 46, S. 419 (1932).
Chriestlieb: Dtsch. Arch. klin. Med., 181, S. 394 (1938).
Cozutti: Riforma med., 1934, S. 684.
Duncan: Americ. J. med. Sci., 189, S. 403 (1935).
Fabian: Z. klin. Med., 133, S. 747 (1938).
Falta: Fortb. Kurse Wien. med. Fakult., 1926, H. 4.
Fenz: Wien. Arch. klin. Med., 32, S. 283 (1938).
Geiger, Binder, Rusztek: Naunyn Schm. Arch., 176, S. 355 (1934).
Gerbi: Arch. Pat. e Clin. med., 11, S. 590 (1932).
Heller: Naunyn Schm. Arch., 177, S. 127 (1935).
König: Med. Klin., 1935 I, S. 545.
Koranyi: Dtsch. Arch. klin. Med., 178, S. 353 (1938).
Lapp u. Dibold: Klin. Wschr. 1931 I, 1933, S. 547; Dtsch. Arch. klin. Med. 173, S. 550 (1932), 177, S. 40 (1934).
Livieratos: Arch. Verd. Krh. 59, S. 313 (1936).
Lombardi: Arch. Fisiolopathologia 7, S. 81 (1939).
Meyer: Z. exp. Med., 106, S. 409 (1939).
Manca: Policlinici Sez. Prat. 1932, S. 517.
Mellinghoff . Voges: Dtsch. Arch. klin. Med. 185, S. 345 (1939).
Monauni: Dtsch. Arch. klin. Med. 1939.
Moracchini: Clin. med. ital., N. s. 63, S. 399 (1932).
Okada: Z. klin. Med., 127, S. 89 (1934).
Orteleva: Rass. Clin., 38, S. 57 (1939).
Pinelli: Rass. Clin., 36, S. 253 (1937),
Prisco: Fol. med. (Napoli), 24, S. 473 (1938).
Rathery: C. r. Acad. Sci. Paris, 202, S. 1949 (1936).
Ritter: Arch. Kinderheilk., 117, S. 225 (1939).
Scott: Arch. internat. Med., 49, S. 221 (1932).
Seyderhelm u. Oesterreich: Z. klin. Med., 109, S. 25 (1928).
Straaten u. Hünermann: Arch. klin. Chir., 195, S. 62 (1939).
Sucic u. Hahn: Schweiz. med. Wschr., 1937 I, S. 187.
Takats-Cuthert: Americ. J. Physiol., 102, S. 614 (1932).
Thiele: Z. klin. Med., 136, S. 664 (1939).
Wichmann: Dtsch. med. Wschr. 1935 I, S. 749.

LEBENSLAUF.

Ich, Heinrich Mohr, bin am 17. Februar 1916 als Sohn des Lokomotivführers Konrad Mohr und seiner Ehefrau Elisabeth Mohr geb. Bodenbender zu Frankfurt a. M.-Griesheim geboren. 1918 übersiedelten meine Eltern nach Mainz-Bretzenheim. Dort besuchte ich von Ostern 1922 bis Ostern 1925 die Volksschule. Danach trat ich in die Sexta der Oberrealschule in Mainz ein und bestand im März 1934 an derselben Anstalt die Reifeprüfung. Nach Ableistung des Arbeitsdiensthalbjahres in Zweibrücken immatrikulierte ich mich im WS 34/35 zum Studium der Medizin an der Universität Gießen. Im November 1935 legte ich den ersten Teil und im Februar 1937 den zweiten Teil der ärztlichen Vorprüfung in Gießen ab. Im April 1937 trat ich als Fahnenjunker und San.-Offz.-Anwärter der Luftwaffe in die Wehrmacht ein. Das erste klinische Semester hatte ich in Münster i. W. belegt. Zum Winter-Semester 37/38 wurde ich nach Berlin zur Militärärztlichen Akademie versetzt und hörte an der Berliner Universität alle Semester bis zum Staatsexamen, das ich nach dem zehnten Semester am 27. August 1939 begann. Nach Ablegung von drei Fächern (Frauenklinik, Hautklinik, Pathologie) erhielt ich infolge des Kriegsausbruchs die vorläufige Bestallung als Arzt. Zu Anfang September 1939 wurde ich zur Truppe versetzt und machte bis Ende September 1940 Dienst als Truppenarzt. Mit Wirkung vom 1. Juli 1940 erfolgte meine Beförderung zum Assistenzarzt. Im Oktober 1940 wurde ich zur klinischen Ausbildung an das Luftwaffen-Lazarett Wien kommandiert, wo ich zur Zeit der internen Abteilung zugeteilt bin. Meine Dissertationsarbeit mit den entsprechenden Versuchen machte ich neben meiner Tätigkeit am Luftwaffen-Lazarett Wien an der Abteilung für Stoffwechselkrankheiten und Ernährungsstörungen des Wiener Städtischen Krankenhause, Wien-Lainz.